

Séance n°13
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfices et les risques
des produits de santé

Compte-rendu de la séance du 24 mars 2015

Approuvé le 30 juin 2015

Membres de la Commission présents :

Pierre AMBROSI
Hélène BERRUÉ-GAILLARD
Patrick CARLIER
Loïc DE CALAN
Michel DOUSTEYSSIER
Pascale DUGAST
Philippe LABRUNE
Jean LAFOND
Véronique MICHOT
Antoine PARIENTE
Thierry VIAL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Sophie GAUTIER
Marie-Laure LAROCHE
Catherine SGRO

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Patrick MAISON, directeur de la surveillance (SURV)
Mahmoud ZUREIK, directeur de la stratégie et des affaires internationales (STRAT)

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction de la stratégie et des Affaires internationales-STRAT-Pôle Conseil et Commissions-COCOM) :

Emilie NENOFF, coordonnateur Conseil et Commissions
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Arnaud BATZ, direction de la surveillance (SURV), représentant PRAC
Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO), pôle neurologie, psychiatrie, anesthésie (SYNAPS), évaluateur clinique efficacité/sécurité
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie (ONCOH), chef de produit oncologie, radiopharmaceutiques
Brigitte HEULS, Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS), directrice
Alexandre MOREAU, Directeur adjoint des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie (ONCOH)
Dahlia SACCAL-DIAB, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO), pôle endocrinologie-gynécologie-urologie, évaluateur clinique efficacité/sécurité
Isabelle YOLDJIAN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO), chef produits du pôle endocrinologie-gynécologie-urologie

Autres participants :

Liora BRUNEL, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie (ONCOH), pôle oncologie, radiopharmaceutique, évaluateur vigilances (pharmacovigilance)
Thierry THOMAS, Direction de l'inspection (DI) chef de pôle inspection en surveillance du marché

Maud DRAPIER, société UBIQUS, rédactrice

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Claude POUPARD, Films de l'Arche
Julien ROCTON, Films de l'Arche

Autres participants invités (en audioconférence) :

Dr Malak ABOU TAAM membre du Centre régional de pharmacovigilance de Reims pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque du Ferrostrane®.

Aude LAMBERT membre du Centre régional de pharmacovigilance de Strasbourg pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) utilisé en oncologie et dans le traitement de l'endométriose

Michel MALLARET responsable du Centre régional de pharmacovigilance de Grenoble pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque du Mytélase®.

Dr Martine TEBACHER-ALT responsable du CRPV de Strasbourg pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) utilisé en oncologie et dans le traitement de l'endométriose

Ordre du jour réalisé

1	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
2	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 DE DECEMBRE 2014, JANVIER, FEVRIER ET MARS 2015 (INFORMATION)	5
3	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 25 NOVEMBRE 2014 (AVIS)	6
4	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	6
5	DOSSIERS THEMATIQUES	6
5.1	Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé	6
5.1.1	Bilan 2014 du programme de l'ANSM de réévaluation du rapport bénéfice/risque (Information)...	6
5.1.2	Révision du rapport B/R du Mytélase® (ambénonium) (Avis).....	7
5.1.3	Révision du rapport B/R de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) utilisé en oncologie et dans le traitement de l'endométriose (Depo-prodasone® et Farlutal®) (Avis)	9
5.1.4	Révision du rapport B/R du Ferrostrane® (férédate de sodium) (Avis)	15
6	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	19

Le Président ouvre la séance à 13 heures 10.

Le quorum est atteint avec 8 membres présents (11 membres présents à partir du point 1).

1 Point d'actualité (Information)

Mahmoud ZUREIK indique que le mandat de cette Commission arrivera à son terme en février 2016. Dans le cadre de la préparation de son renouvellement, l'Agence souhaite recueillir l'avis de ses membres sur le fonctionnement de cette Commission. Un questionnaire leur sera adressé à cet effet dans les prochains jours. Une pochette remise sur table contient un suivi des dossiers précédemment discutés en Commission relatifs à la bromocriptine et aux prothèses de hanche à couple de frottement métal/métal.

Brigitte HEULS propose de réaliser un point sur le sujet des implants mammaires, qui revient dans l'actualité avec la problématique des lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC). Dans le bilan relatif aux implants mammaires produit entre 2011 et 2014, l'ANSM avait identifié 8 cas de LAGC, diffus dans le temps. En 2015, l'Agence a eu connaissance de 9 autres cas. Face à cette recrudescence de diagnostics, l'ANSM a porté le sujet devant l'INCa afin qu'il réunisse un groupe d'experts. Selon l'INCa, ce type de LAGC à localisation mammaire et caractérisé par un phénotype particulier (CD 30 ALK -) est bien lié à la présence d'un implant mammaire. L'INCa souhaite que l'OMS crée une entité pour ce nouveau lymphome. Compte tenu du nombre restreint de cas au vu des 400 000 femmes porteuses d'implant mammaire, l'Agence n'est pas en mesure de conclure à une responsabilité particulière d'un type ou d'une marque d'implant. La problématique pourrait être corrélée à la structure de l'enveloppe.

Suite à l'avis du groupe d'experts, l'ANSM a créé un groupe dédié afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques de cette maladie. Ce groupe se tiendra pour la première fois ce vendredi. L'ANSM travaille également avec ses partenaires européens et la FDA. La littérature semble mentionner près de 200 cas décrits dans le monde, sans confirmation ni mise en cause d'une cause particulière.

Pierre AMBROSI s'étonne que cette maladie se déclare maintenant dans la mesure où ces prothèses existent depuis longtemps. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la rapide évolution des moyens diagnostiques et histologiques et de la connaissance des anatomopathologistes.

Philippe LABRUNE rejoint la séance.

Brigitte HEULS précise que le délai d'apparition des LAGC varie entre trois mois et 20 ans. La fréquence du diagnostic est également plus élevée en France, grâce à la mise en place par l'INCa du Réseau Lymphopath qui réexamine en double lecture les lames en relation avec une pathologie lymphomateuse. Cette double lecture permet d'affirmer le diagnostic anatomopathologique, difficile.

Thierry VIAL suppose que la prise en charge de ces cas est l'explantation.

Brigitte HEULS indique que l'INCa ne préconise pas d'explantation préventive à ce stade, compte tenu du risque plus important lié à une nouvelle intervention. Dans les cas avérés, l'explantation immédiate est bien le traitement recommandé, sans réimplantation d'un autre implant, en associant ou non chimiothérapie ou radiothérapie selon la forme du lymphome.

Jean LAFOND s'enquiert des symptômes liés au LAGC.

Brigitte HEULS répond qu'ils ne sont pas spécifiques : douleurs, rougeur, épanchement, découverte fortuite à l'échographie.

Antoine PARIENTE et Pascale DUGAST rejoignent la séance.

Pierre AMBROSI indique que la Commission souhaiterait revoir ce dossier dans les prochains mois.

Patrick MAISON fait un point sur la question du vaccin à rotavirus. Suite à un cas de décès fin 2014, l'enquête relative à deux vaccins a été présentée en CTPV en décembre 2014 et février 2015. Les conclusions du CTPV ont porté sur la gravité et la fréquence des cas graves d'invaginations intestinales observés, effet figuré dans le RCP. Suite à la validation du compte rendu du CTPV, un plan d'actions a été lancé et une communication faite à l'Europe. Le sujet a été remonté à la Haute autorité de santé (HAS) et au Comité technique de vaccination (CTV) qui établira des recommandations de vaccination relatives à ces deux vaccins. Les laboratoires seront auditionnés en Commission de transparence début avril.

2 Retour d'information des dossiers examinés par le PRAC (Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors de la réunion des mois de décembre 2014, janvier, février et mars 2015 (Information)

Un évaluateur de l'ANSM présente le retour d'information des réunions de janvier, février et mars 2015 du Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Janvier 2015

L'évaluateur annonce la finalisation de la réévaluation des médicaments contenant de l'ambroxol et de la bromhexine, molécules mucolytiques indiquées dans les troubles de la sécrétion bronchique et le soulagement des maux de gorge. Cet arbitrage avait été initié en avril 2014 suite à l'évaluation des données des PSUR (rapport périodique actualisé de sécurité) révélant des cas d'hypersensibilité et de syndrome de Stevens-Johnson notamment. A la majorité, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque (B/R) de ces spécialités restait positif, même si elles sont associées à un risque augmenté d'hypersensibilité - déjà connu - et à un risque de réaction cutanée grave qui reste néanmoins faible. Le PRAC a recommandé l'ajout des risques de survenue d'effets cutanés en rubrique 4.8 des effets indésirables et en rubrique 4.4. des mises en garde et précautions d'emploi. Neuf pays, dont la France, ont exprimé une opinion minoritaire et divergente. Etant donné la faible efficacité de ces deux molécules et au vu des risques d'hypersensibilité, la France a considéré que les recommandations du PRAC étaient insuffisantes.

Un signal de sécurité a été lancé par la France à destination des professionnels de santé, suite à des cas d'arythmies chez des patients traités par amiodarone après l'initiation d'un traitement par l'association daclatasvir/sofosbuvir. Des cas ont également été rapportés avec sofosbuvir, en dehors de l'association. Ce signal est en cours d'investigation et sera discuté au PRAC d'avril.

Antoine PARIENTE s'enquiert des mesures de suivi particulières demandées pour les nouveaux médicaments de l'hépatite C testés chez un petit nombre de patients.

L'évaluateur répond qu'aucun suivi n'a été recommandé au regard des risques cardiaques.

Thierry VIAL précise que le CTPV a proposé de mettre en place un suivi national spécifique de l'association daclatasvir/sofosbuvir en raison de l'accumulation des cas.

Février 2015

L'évaluateur présente ensuite la principale information abordée lors de la réunion du PRAC de février, relative à la fin de la réévaluation du B/R des médicaments à base d'hydroxyzine, indiquée dans les manifestations mineures d'anxiété, la prémédication d'anesthésie générale et le traitement symptomatique de l'urticaire chez l'adulte et l'enfant. En France, ils sont également indiqués dans les troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 3 ans en seconde intention. Cet arbitrage a fait suite à des résultats de nouvelles études non cliniques, suggérant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT (décrit dans les RCP) à des doses plus faibles que celles initialement connues. A l'issue de l'évaluation des données par le PDCO et un groupe d'experts en gériatrie, le PRAC s'est exprimé à l'unanimité sur la nécessité de modifier l'information du RCP afin de garantir un rapport bénéfice/risque favorable pour les spécialités contenant de l'hydroxyzine. Dorénavant, l'hydroxyzine est contre-indiquée chez les patients « à risque d'allongement du QT » et avec « tout traitement connu pour allonger le QT ou susceptible d'induire des torsades de pointe ». La posologie maximale recommandée de l'Atarax® a été diminuée. La posologie pédiatrique a également été revue. Cette molécule est également non recommandée chez le sujet âgé, du fait du risque cardiaque et de ses propriétés anticholinergiques. Si le traitement s'avère nécessaire, la posologie maximale a été revue. Ce dossier est en cours de discussion pour adoption au CMDh.

Mars 2015

Il signale que ce PRAC a permis de finaliser l'arbitrage sur la réévaluation du B/R de la codéine utilisée dans la toux en pédiatrie, après l'arbitrage de la codéine dans les indications en antalgie. A l'unanimité, le PRAC recommande, du fait du risque de dépression respiratoire notamment chez les métaboliseurs rapides du 2D6, de contre-indiquer la codéine dans la toux chez les enfants de moins de 12 ans, au cours de l'allaitement, chez les patients connus pour être des métaboliseurs rapides du cytochrome 2D6 et enfin chez les enfants et les adolescents entre 12 à 18 ans présentant des troubles respiratoires. Cette décision sera soumise pour adoption au CMDh en avril.

Pierre AMBROSI s'étonne de la notion « d'identification de métaboliseurs rapides », qu'il n'a jamais vue signalée dans un dossier médical.

L'évaluateur confirme que ce risque identifié a été retranscrit dans les RCP, tout en sachant qu'il est difficile de le repérer au cours d'un examen clinique. Certains pays estiment que ce risque peut avoir des origines familiales ou peut être suspecté chez certains patients.

Le PRAC de mars a également été informé du premier cas rapporté de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez un patient traité par Gilenya®, mais non traité précédemment par Tysabri® ou par un autre immunosuppresseur. Cette LEMP asymptomatique a été diagnostiquée lors d'une IRM de routine, le patient faisant partie d'une étude clinique observationnelle. Le PRAC a recommandé d'informer les professionnels de santé de ce premier cas par une lettre aux professionnels de santé.

3 Approbation du compte-rendu de la séance du 25 novembre 2014 (Avis)

Pierre AMBROSI précise que l'ANSM a apporté quelques précisions relatives à certaines données de l'Agence et de la CNAM.

Mahmoud ZUREIK rappelle que lors de la présentation de dossier par le responsable de pôle Dermato, les résultats de quelques études réalisées à partir des données du SNIRAM et de l'assurance maladie ont été présentés. Or la présentation de ces résultats comportait certaines erreurs : ainsi, « *le pourcentage de prescription (...) était de 94 % chez les dermatologues et de 6% chez les généralistes* » est remplacé par « *... 85 % par les dermatologues, 9 % par les généralistes et 6 % d'origine inconnue* ». L'Agence n'a pas modifié la retranscription des propos tenus en séance et a préféré faire figurer les corrections dans un addendum.

Pascale DUGAST souhaite remplacer les propos suivants « *dit que le pharmacien ne regarde pas nécessairement la DCI sur la boîte, mais la verra dans le nom de la spécialité* » par « *estime que la DCI se voit mieux lorsqu'elle est formulée dans le nom de la spécialité.* » (Page 22).

Le procès-verbal de la séance du 25 novembre 2014 est adopté à l'unanimité¹, intégrant les modifications demandées en séance.

4 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

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

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

5 Dossiers thématiques

5.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé

5.1.1 Bilan 2014 du programme de l'ANSM de réévaluation du rapport bénéfice/risque (Information)

Patrick MAISON précise que les membres de la Commission recevront par écrit les suites données aux dossiers passés en Commission, qu'il ne détaillera pas ce jour.

Il présente un bilan du programme de réévaluation et de révision du B/R des AMM nationales. Il se situe aujourd'hui à un carrefour, ce qui se traduit par une évolution de la forme des dossiers présentés à la Commission. Celle-ci est essentiellement alimentée par les substances revues dans le cadre de ce programme systématique de révision et de réévaluation. Les dossiers qu'elle analyse ne s'inscrivent donc pas dans une procédure d'urgence faisant suite à un signal.

A ce stade, seules sont incluses dans ce programme les AMM nationales en excluant les substances administrées par voie locale, les prescriptions médicales facultatives et les produits avec une réserve. Parmi les substances retenues, une priorisation a été réalisée sur des critères quantitatifs et qualitatifs et les dossiers hautement prioritaires et les plus sensibles ont déjà été examinées. Ces dernières ont été sujettes à une révision et à une réévaluation. Les substances qui vont désormais être présentées à la Commission auront été classées moins « hautement prioritaires » et certaines auront franchi le stade de la révision et l'ANSM estime qu'il n'est pas nécessaire d'entrer en phase de réévaluation. L'avis de la Commission est demandé à cet effet. Cette évolution impacte la présentation des dossiers.

Dans le processus de révision, l'ANSM se base sur l'ensemble des informations mises à sa disposition sans demander d'informations complémentaires au laboratoire. Le recueil exhaustif d'informations a lieu lors de la réévaluation, qui est réglementairement contraignante pour le laboratoire dans la mesure où il lui est interdit de faire de la publicité pour son produit pendant la réévaluation. A la fin de la révision, la question se pose de savoir s'il est pertinent ou non de se diriger vers une réévaluation du B/R. Soit l'Agence considère que ce dernier est satisfaisant – souvent à condition de prendre certaines mesures proposées à la Commission – soit elle décide de passer à la phase de réévaluation. Dans ce cas, le dossier sera présenté à la Commission une fois que l'ensemble des informations auront été recueillies.

¹ 11 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

Pierre AMBROSI explique avoir demandé cette précision, car il s'est étonné qu'aucun des trois dossiers présentés ce jour n'ait été présenté à un groupe de travail d'experts, ce qui avait été le cas jusqu'à présent dans le cadre de la réévaluation du B/R des médicaments. Patrick MAISON lui a indiqué que ces dossiers ne posaient aucun problème, que l'expertise de la Haute autorité de santé (HAS), les recommandations internationales et la pharmacovigilance avaient suffi à la révision. S'il est vrai qu'il n'est pas nécessaire de passer devant un groupe d'experts lorsqu'un dossier est clair, on peut néanmoins considérer que les problèmes sont plus facilement identifiés par des experts.

Jean LAFOND rejoint cette position. Les groupes de travail permettent de repérer les problèmes.

Patrick MAISON précise que le stade de la révision comporte également une évaluation du risque (solicitation des CRPV) et du bénéfice (recours possible à un groupe d'experts).

En 2014, les substances sont entrées dans le programme de révision et de réévaluation en deux vagues successives :

- juin 2014 : sur les 10 substances concernées, 4 sont déjà passées ou passent ce jour devant la Commission, 6 sont passées en réévaluation du B/R et seront présentées en Commission dès lors que les informations auront été obtenues,
- Fin 2014 : sur les 13 substances, 1 a été révisée et est présentée aujourd'hui, les autres sont en cours d'évaluation, révision ou sont déjà passées en réévaluation et seront vues par la Commission en 2015.

Pierre AMBROSI demande dans quelle proportion les molécules qui passent en réévaluation sont présentées à la Commission.

Patrick MAISON répond que quelle que soit la décision prise (arrêt après révision ou passage en réévaluation), la molécule passe systématiquement devant la Commission. Si la réévaluation est préconisée, le dossier n'est présenté à la Commission qu'une fois que les données complémentaires ont été obtenues. Sur les 12 substances inscrites au programme fin 2014, 60 % passent en réévaluation et 40 % s'arrêtent au stade de la révision à la suite de l'avis de la Commission.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD demande pour quelle raison l'ANSM ne prévient pas le laboratoire lorsqu'elle passe en réévaluation. Si le laboratoire cesse de la commercialiser, il n'est plus nécessaire de réaliser ce travail.

Patrick MAISON répond qu'au moment de la révision, l'ANSM informe le laboratoire qu'elle entre en réévaluation ou que certaines mesures ont été prises. Si l'ANSM est informée que le laboratoire souhaite cesser de commercialiser son produit, elle n'engage pas de réévaluation.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD demande, dans le cas où un laboratoire déciderait d'arrêter la commercialisation d'un produit prescrit pour une niche – même hors AMM –, si l'ANSM peut imposer au laboratoire de poursuivre la commercialisation.

Mahmoud ZUREIK considère qu'une telle molécule peut faire l'objet d'une RTU, et précise qu'il n'existe pas de recours contre le laboratoire.

Thierry VIAL rappelle que cette situation est déjà survenue avec la clozapine.

Patrick MAISON confirme qu'une négociation est possible, sans toutefois d'obligation possible.

Un évaluateur de l'ANSM cite l'exemple du kétoconazole dans la maladie de Cushing. Le laboratoire initial a refusé de développer son produit dans cette indication et un autre laboratoire s'est proposé pour le développer dans cette indication.

Jean LAFOND demande si le remboursement total ou partiel ou le déremboursement du médicament est un critère de sélection des molécules à réévaluer.

Patrick MAISON confirme qu'à partir du moment où une autre instance juge que le B/R d'un produit est insuffisant pour ne pas mériter un remboursement, ce critère est pris en compte pour inscrire le produit dans la liste des priorités.

Jean LAFOND précise que cela n'empêche pas sa prescription par certains médecins.

5.1.2 Révision du rapport B/R du Mytélase® (ambénonium) (Avis)

Un évaluateur de l'ANSM indique que l'ambénonium est indiqué dans le traitement de la myasthénie. Il est inscrit en Liste 1 et dispose d'une AMM depuis 1994 dans plusieurs pays européens, dont la France. La Haute

autorité de santé (HAS) a révisé son service médical rendu (SMR) en septembre 2011 et a conclu à un SMR important. Il est inscrit dans la liste des remboursements à 65 %.

Les publications relatives aux données d'efficacité sont rares et ne mentionnent pas d'EC randomisés contrôlés. L'efficacité du produit est telle que des EC privant les participants du traitement seraient difficiles à justifier. Les publications actuelles portent sur la différenciation des répondeurs et des non répondeurs. Les porteurs des anticorps anti-tyrosinekinase spécifiques du muscle seraient plutôt non répondeurs au traitement. Ce traitement est donné en première ligne, en monothérapie lors du diagnostic de la maladie ou dans ses formes oculaires en association avec un traitement immunosuppresseur. Deux alternatives existent en France : Prostigmine® (solution injectable utilisée en diagnostic) et Mestinon® (comprimé). Elles peuvent être utilisées en association et sont interchangeableables en cas d'hypersensibilité à la substance active de l'un ou de l'autre ou en substitution en cas d'intolérance.

Le CRPV de Grenoble a évalué la sécurité d'emploi de ce produit, auquel environ 1 300 patients/année sont exposés. Les données se basent sur le rapport périodique de pharmacovigilance et de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). La BNPV identifie 45 cas d'effets indésirables (EI), dont 28 liés aux effets muscariniques et nicotiniens du produit, bien connus des patients et des médecins, avec une probable sous-notification. Parmi ces 28 cas, 14 sont graves (impliquant un séjour en soins intensifs, un seul décès imputé au Mytélase®). 2 cas graves présentent des EI considérés comme secondaires à une aggravation de la maladie ou à une inefficacité du produit. On note également 4 cas d'EI chez des enfants nés de mères myasthéniques traitées pendant la grossesse (syndrome poly-malformatif). La littérature récente considère qu'il n'existe pas d'effet de l'ambénonium sur la grossesse, mais le RCP recommande néanmoins la non-utilisation du produit pendant la grossesse et l'allaitement. Le laboratoire a signalé 9 notifications des troubles du rythme cardiaque.

Indépendamment de la procédure de révision, le laboratoire a déposé une demande de modification du RCP afin d'ajouter les EI cardiovasculaires dans la rubrique correspondante. Aucune notification d'erreur médicamenteuse n'a été rapportée et aucun plan de gestion des risques national ou européen n'a été mis en place. Ce produit est moins bradycardisant que le Mestinon® et possède une marge thérapeutique étroite.

Le groupe d'évaluation du B/R considère que ce produit a démontré son efficacité et est indispensable, avec un profil de tolérance connu. Le RCP devra être actualisé (troubles du rythme cardiovasculaire). Il est demandé à la Commission si elle considère que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'ambénonium reste favorable.

Michel MALLARET expert externe, responsable du Centre régional de pharmacovigilance(CRPV) de Grenoble, en charge du dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque du Mytélase®, intervient en audio conférence.

Michel MALLARET confirme que cette maladie chronique rare et sévère bénéficie d'un faible nombre d'alternatives thérapeutiques. Ses EI liés au surdosage ou au sous-dosage sont bien connus et manifestement sous-déclarés. Cet ancien dossier manque de données notamment pharmacocinétiques qui pourraient permettre de dire que l'effet bradycardisant est moindre que celui constaté avec d'autres anti-cholestérasiques. Ce traitement utilisé en première ligne de la myasthénie est nécessaire aux patients et aux médecins et tient bien son rôle thérapeutique. Il est également très utilisé au Japon. Son retrait porterait préjudice aux patients.

Jean LAFOND note le fort intérêt de ce médicament et demande si ce médicament existe sous une forme générique.

Michel MALLARET répond négativement, compte tenu de son faible intérêt économique pour les laboratoires.

Thierry VIAL doute que les 24 autres pays de la communauté européenne puissent s'en passer.

Michel MALLARET confirme qu'une alternative existe. Les patients sont habitués à la cinétique de leur traitement et sont équilibrés. Le retrait d'une des deux alternatives *per os* représenterait une perte de chance pour les patients.

Antoine PARIENTE suppose qu'il n'existe pas d'arguments incitant à garder l'un des deux médicaments disponibles plutôt que l'autre. Le Mytélase® semble mieux toléré.

Michel MALLARET considère qu'en France, l'ambénonium est souvent donné en seconde ligne après la Prostigmine®. Le niveau moins élevé de bradycardie peut être un argument pour préférer ce médicament. Les médecins ont également des préférences. Les neurologues souhaitent le conserver et certains l'utilisent en première intention.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD demande si le dosage pharmacologique est possible avec ce médicament.

Michel MALLARET en doute, en dehors des cas d'intoxication analysés en médicolégal. L'adaptation thérapeutique repose sur une base clinique. Il est difficile de distinguer le surdosage et le sous-dosage.

Pascale DUGAST demande si la forme Mestimon® retard et la forme orale, toutes deux en ATU, sont utilisées.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la forme orale de la Prostigmine® n'existe pas en France, hormis pour quelques ATU. La forme retard du Mestimon® est disponible en ATU et arrive en tête de liste des médicaments pour lesquels des ATU sont accordées. Face à cette forte demande d'ATU, l'Agence a demandé au laboratoire titulaire du Mestimon® à libération immédiate de déposer une demande d'AMM en cours d'évaluation.

Pascale DUGAST demande, dans l'éventualité où la forme retard du Mestimon® disposerait d'une AMM, si les neurologues l'utiliseraient préférentiellement.

Michel MALLARET estime que cette forme pourrait être plus concurrentielle par rapport à l'ambénonium. Toutefois, si la forme retard du Mestimon® disposait d'une AMM et que cela entraînait une diminution de la consommation de l'ambénonium, le laboratoire pourrait renoncer à le commercialiser, car ce médicament est probablement peu enrichissant pour le laboratoire.

Thierry VIAL demande si les ATU mentionnées sont demandées pour la myasthénie.

L'évaluateur le confirme. Ces patients ne sont pas équilibrés avec les formes à libération immédiate et prennent la forme à libération retardée la nuit

Thierry VIAL ajoute que cette forme est également utilisée dans les intoxications atropiniques.

L'évaluateur précise que c'est la forme injectable de la néostigmine qui est utilisée dans ce cas.

Michel MALLARET mentionne également une utilisation possible dans les syndromes myasthéniformes, formes paranéoplasiques qui répondent moins bien à ce type de traitement.

Pascale DUGAST s'étonne que l'ambénonium soit classé en liste 1 alors que le Mestimon® est hors liste, sachant qu'il est davantage bradycardisant.

L'évaluateur confirme que l'absence d'inscription du Mestimon® dans une liste sera corrigée.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD suppose qu'il n'existe pas de suivi de cohorte ni de plan de risque pour ce produit et demande s'il est envisageable de l'imposer au laboratoire Sanofi.

L'évaluateur estime que cela peut être envisageable si des arguments de pharmacovigilance justifient un suivi dans le cadre d'un plan de gestion des risques.

Michel MALLARET doute que cette procédure soit adaptée au cas de l'ambénonium. Il est pertinent d'ajouter aux RCP l'existence du risque cardiovasculaire de bradycardie et de bradyarythmie, mais aucun nouveau signal d'alerte ne justifierait de réaliser une surveillance plus approfondie sur certains symptômes.

Michel MALLARET quitte l'audioconférence.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis

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'unanimité², que le rapport bénéfice/risque du Mytélase® (ambénonium) reste favorable.

5.1.3 Révision du rapport B/R de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) utilisé en oncologie et dans le traitement de l'endométriose (Depo-prodasone® et Farlutal®) (Avis)

Isabelle YOLDJIAN précise que cette présentation se fera conjointement entre des évaluateurs de l'ANSM et le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg.

Aude LAMBERT membre du CRPV de Strasbourg et le Dr Martine TEBACHER-ALT, responsable du CRPV de Strasbourg, interviennent en audioconférence.

² 11 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

Un évaluateur de l'ANSM présente les données dans l'indication endométriose :

Spécialités concernées

Dépo-prodasone® 250 mg/5 ml (acétate de médroxyprogestérone ou MPA), en suspension injectable est indiqué dans le traitement de l'endométriose. L'endométriose est une pathologie gynécologique dont l'incidence est de 1/10. Elle se traduit par la présence de tissu endométrial hormono-dépendant en dehors de l'utérus. Les lésions peuvent toucher différents organes.

Le traitement de première intention est chirurgical lorsque les lésions sont localisées, éventuellement complété d'un traitement médicamenteux. Ce dernier peut être proposé en première intention chez les femmes non candidates à la chirurgie.

Les traitements médicamenteux de référence sont hormonaux, dans l'objectif de créer une hypo-oestrogénie. Les médicaments qui disposent d'une indication dans l'endométriose prévue dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM) sont les analogues de la GnRH, les progestatifs à dose anti-gonadotrope (dont le Dépo-prodasone® 250 mg/5 ml en suspension injectable, AMM octroyée en 1973) et l'anti-progestérone danazol (Danatrol® 200 mg). D'autres traitements ne possèdent pas d'indication dans l'endométriose, mais sont néanmoins prescrits dans cette indication comme les associations oestroprogestatives, l'acétate de cyprotérone (Androcur®) (un progestatif de synthèse), le DIU contenant du levonorgestrel (Mirena®) et depuis peu un modulateur sélectif des récepteurs de progestérone (acétate d'ulipristal).

Données d'efficacité dans l'endométriose

Une revue Cochrane de 2012 portant sur l'efficacité des progestatifs dans le traitement de la douleur associée à l'endométriose n'a pas mis en évidence de différence significative concernant l'efficacité entre les progestatifs retardés en intramusculaire (comme MPA) et les associations oestroprogestatifs faiblement dosés, comme le danazol ou la leuproréline.

Les effets indésirables (EI) (ballonnements, saignements, prise de poids, aménorrhée, nausées, réactions au site d'injection) ont été plus fréquemment observés avec cette spécialité (MPA retard en injection intramusculaire) qu'avec les autres traitements.

En septembre 2013, la Haute autorité de santé (HAS) a estimé que le service médical rendu (SMR) du Dépo-prodasone® 250 mg/5 ml était insuffisant dans l'endométriose et a souligné l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Même si les chiffres de vente ne permettent pas de faire la distinction entre les indications dans l'endométriose et en oncologie, ils ont diminué de moitié entre 2008 et 2013.

Thierry VIAL demande à quoi correspondent les « unités » indiquées dans les chiffres de ventes.

L'évaluateur répond qu'il s'agit du nombre de boîtes vendues.

Thierry VIAL en déduit qu'en 5 ans, le nombre de patientes traitées a été divisé par deux.

Données d'efficacité dans l'indication en oncologie

Vincent GAZIN précise que le Dépo-prodasone® 250 mg/5 ml est indiqué dans le cancer du sein, le cancer de l'endomètre, et le traitement de la cachexie associée.

Dans le cancer du sein, les données sur lesquelles a reposé l'octroi initial d'AMM sont basées sur une étude de 1979 menée chez 76 femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé en échec des thérapies conventionnelles. Cette étude comprenait deux bras à des doses différentes (700 ou 140 mg/j) en attaque puis 500 mg/j en maintien jusqu'à progression. La réponse objective était le critère de jugement. Les taux de réponse obtenus étaient de 31 % dans le bras 700 mg versus 11 % dans le bras 140 mg. Selon les recommandations actuelles, l'acétate de médroxyprogestérone n'a plus de place dans le traitement adjuvant des adénocarcinomes du sein hormono-dépendants (après chirurgie ou radiothérapie), mais est encore utilisée dans le traitement hormonal des cancers du sein métastatique, chez la femme ménopausée après les anti-aromatases, le tamoxifène/torémifène et le fulvestrant et chez la femme non ménopausée après le tamoxifène/torémifène et les agonistes de la LH-RH.

Les données qui supportent l'AMM dans le cancer de l'endomètre émanent d'une revue de 17 études publiées (1984), englobant un effectif de 1068 patientes présentant un adénocarcinome de l'endomètre de stade I. 510/1068 ont été traitées par MPA en traitement adjuvant à une radiothérapie ou une chirurgie. Les données faisaient état de 100 % de réponses objectives après hystérectomie puis radiothérapie versus 25 % sans médroxyprogestérone, de 57 % de réponse objective après radiothérapie versus 17 % sans MPA. Enfin, dans le cas de cancers de l'endomètre évolués ou en récurrence, on enregistre 50 % de rémission avec un traitement de 1 g par semaine.

Selon les recommandations actuelles, l'acétate de médroxyprogestérone n'a plus de place dans le traitement adjuvant des cancers de l'endomètre hormono-dépendant sauf dans quelques niches : lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable (toxicité, maintien de la fertilité...), en cas de maladie lentement évolutive

avec récepteurs hormonaux positifs, en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV. La MPA est toujours utilisée dans le traitement hormonal du cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique.

Concernant la cachexie, les recommandations actuelles de la HAS indiquent qu'il existe des alternatives thérapeutiques (corticoïdes, produits indiqués en nutrition orale entérale ou parentérale) et que la MPA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. Le Farlutal® 500 mg en comprimé, seule spécialité ayant cette indication, est en arrêt de commercialisation suite à son déremboursement.

Données de sécurité

Aude LAMBERT indique que la requête réalisée dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a mis en évidence 16 cas (6 graves et 10 non graves). Farlutal® étant administré dans 11 de ces 16 cas. L'indication n'était pas renseignée pour 12 cas. 2 cas de décès ont été rapportés, dans lesquels l'imputabilité de la MPA était improbable. Quatre cas rapportant des effets indésirables (EI) appartenant au SOC (System Organ Class) « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » ont été notifiés, dont 2 graves (1 décompensation respiratoire aiguë et 1 embolie pulmonaire). Aucun cas rapporté ne concerne l'utilisation de la MPA dans le traitement de l'endométriose.

Le dernier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), couvrant la période du 1^{er} août 2009 au 31 juillet 2012, rapporte 68 cas médicalement confirmés et 104 cas non médicalement confirmés de patients traités à forte dose. Dans le groupe des cas non médicalement confirmés, la MPA est indiquée dans le traitement de l'endométriose dans 71 % des cas, alors que dans le groupe des cas médicament confirmés, la MPA est indiquée en oncologie dans plus de 51 % des cas. Les cas non médicalement confirmés concernent essentiellement des femmes et la dose de MPA est plus faible. Le profil des EI diffère également entre les deux groupes. Dans le groupe des cas médicalement confirmés, les principaux SOC rapportés sont les SOC « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » (23,2 %) (principalement des erreurs médicamenteuses) et le SOC « Affections vasculaires » (14,7 %). Dans le groupe des cas non médicalement confirmés, les principaux SOC rapportés sont le SOC Affections des organes de reproduction et du sein (26,9 %), le SOC « Investigations » (12,5 %, principalement prise de poids et augmentation de la pression artérielle) et le SOC Troubles généraux et les anomalies au site d'administration (10,6 %).

La synthèse des données d'effets indésirables issues du PSUR et de la BNPV fait ressortir en première position le SOC « Affections des organes de reproduction et du sein », suivi du SOC des « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures ». Le taux de notification (1,65 %) est très faible par rapport à celui rapporté pour la MPA utilisée dans la contraception. Le profil des EI notifiés par les patients concerne davantage les effets pharmacologiques classiques connus des progestatifs (aménorrhée, augmentation de poids). Ce faible nombre de notifications doit être rapporté à la diminution de l'utilisation de la MPA à fortes doses du fait de l'apparition de nouvelles thérapeutiques en cancérologie et dans la prise en charge de l'endométriose.

En conclusion, l'analyse des données de pharmacovigilance ne fait pas ressortir de risque particulier et n'apporte pas de fait nouveau par rapport au profil de risque connu de la MPA. Aucun signal relatif à la sécurité d'emploi n'est lancé.

Pierre AMBROSI demande s'il existe un profil de sécurité spécifique à ce médicament par rapport aux autres progestatifs.

Aude LAMBERT répond négativement.

Pierre AMBROSI note qu'une partie des AMM sont obsolètes dans certaines indications. Il demande si ces indications obsolètes font toujours l'objet de prescription.

Vincent GAZIN répond qu'en oncologie, l'Agence a eu le sentiment que la MPA n'était plus utilisée dans le cancer du sein, mais l'était encore dans le cancer de l'endomètre. Parmi les 33 données utilisables issues de la base SNIIRAM, 50 % des patientes avaient une prescription dans le cancer du sein et les 50 autres dans le cancer de l'endomètre. Cet effectif est trop faible pour en tirer des conclusions.

Propositions de l'ANSM

Vincent GAZIN indique que la MPA conserve une certaine utilité dans le domaine de l'oncologie. Les indications nécessitent d'être rafraîchies et mises en accord avec les recommandations actuelles. Il est donc proposé de demander au laboratoire de reformuler les indications de la MPA dans le cancer du sein et de l'endomètre afin d'être en adéquation avec ces recommandations.

Il s'agirait donc de supprimer :

- « traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormono-dépendants »
 - « traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé »

Et de modifier :

- « *traitement hormonal des cancers du sein hormono-dépendants* » comme suit « *traitement hormonal du cancer du sein métastatique chez les femmes ménopausées après les anti-aromatases, le tamoxifène ou le torémifène et le fulvestrant et chez les femmes non ménopausées après le tamoxifène ou le torémifène, et les agonistes de la LH-RH* »
 - « *traitement hormonal des adénocarcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée* » comme suit « *traitement hormonal du cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique* »
 - « *traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie* » comme suit « *traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV* »

Thierry VIAL s'enquiert des indications de l'acétate de médroxyprogestérone dans la contraception en France.

L'évaluateur souligne qu'une spécialité à base de MPA en injection sous cutanée a récemment obtenu une AMM au plan européen. Elle est indiquée dans la contraception au long terme et correspond à l'administration d'une dose tous les trois mois. A noter qu'une spécialité avec AMM octroyée au plan national existe déjà depuis 1980 (Dépo Provera®, suspension injectable par voie intra musculaire profonde).

Thierry VIAL demande si ce médicament contraceptif fait l'objet d'un suivi particulier.

Philippe DOUSTEYSSIER s'étonne que ce médicament soit réservé au traitement hormonal du cancer du sein « métastatique ». Il demande si l'usage a démontré une certaine efficacité dans ce type de cancer du sein, car les données semblent essentiellement empiriques.

Vincent GAZIN explique que la MPA dans le traitement du cancer du sein non métastatique était administrée en adjuvant et se révélait peu efficace. Actuellement, la MPA a une place dans le traitement du cancer du sein métastatique, même s'il existe des alternatives. La restriction au cancer du sein métastatique suit les recommandations. Il n'est pas en mesure de fournir en séance les bénéfices rapportés dans cette indication précise.

Liora BRUNEL précise que d'autres hormonothérapies (anti-aromatases, anti-oestrogènes) plus récentes sont indiquées dans les cancers du sein hormono-dépendants, ce qui laisse peu de place à la MPA dans la stratégie thérapeutique.

Loïc DE CALAN demande si ces propositions sont en accord avec le Collège national des gynécologues et obstétriciens de France (CNGOF).

Vincent GAZIN répond que l'ANSM a prévenu l'INCa de cette proposition et attend son retour. L'INCa lui donnera un niveau de commentaires adéquat avant d'envoyer cette proposition au laboratoire. L'ANSM peut contacter le collège des gynécologues-obstétriciens si la Commission le souhaite.

Pierre AMBROSI estime que la question centrale est de savoir si la procédure se limite à une simple révision ou si une réévaluation du B/R est nécessaire, compte tenu de l'importance des modifications – souhaitables - envisagées aux indications. Plusieurs indications semblent parfaitement obsolètes et méritent d'être supprimées. Son sentiment personnel est que les propositions ANSM correspondent bien à la réalité, et que la reformulation ne pose pas de problème majeur.

Thierry VIAL considère que ce dossier fait écho à un dossier récemment examiné. Le médicament concerne une population de plus en plus étroite. Si les spécialistes considèrent que ce médicament est le dernier recours pour cette population, il ne voit pas d'inconvénient aux restrictions d'indications telles que proposées.

Isabelle YOLDJIAN rappelle que la présente discussion porte sur le volet oncologie qui concerne moins le CNGOF.

Thierry VIAL proteste, dans la mesure où certains gynécologues font de l'oncologie.

Antoine PARIENTE considère que la révision proposée va dans le sens d'une diminution de l'utilisation en oncologie, avec une restriction d'utilisation à une petite niche de patients. Il doute de l'intérêt de partir en réévaluation, d'autant plus que les données sont manquantes et que la recommandation de révision des indications repose sur l'avis de sociétés savantes. Il est important de vérifier leur position.

Philippe LABRUNE estime également qu'il serait nécessaire de recueillir l'aval des gynécologues, dont une certaine partie intervient également en oncologie.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD et Jean LAFOND partagent cette position.

Michel DOUSTEYSSIER confirme que les indications obsolètes peuvent être éliminées. Concernant les autres indications, il se demande si le rôle de la Commission est de se calquer sur les recommandations.

Pierre AMBROSI rappelle avoir attiré l'attention de la Commission en début de séance sur l'évolution des modalités de fonctionnement de la Commission.

Thierry VIAL estime que la Commission a un rôle à jouer, s'agissant de suivre les bénéfices et les risques, car les opinions d'experts se limitent généralement à l'évaluation des bénéfices et prennent peu en compte les risques. Ainsi, le risque thromboembolique identifié pour l'acétate de médroxyprogestérone doit être pris en compte dans l'indication de contraception, car il est plus important que pour les autres progestatifs.

Patrick CARLIER considère que les propositions sont correctes, sous réserve de demander son avis au CNGOF y compris pour le volet oncologie.

Pascale DUGAST note que les propositions vont dans le sens d'une restriction d'indications sur un terrain où le risque n'est pas supérieur, ce qui est nouveau. Elle ne se sent pas qualifiée pour discuter des choix des indications et aurait souhaité avoir l'avis de l'INCa. Le retrait de l'indication cachexie ne lui pose en revanche pas de difficulté.

Véronique MICHOT partage cette position.

Loïc DE CALAN suppose que ce médicament concerne une niche extrêmement réduite de patients : sur les 350 000 cancers du sein hospitalisés en 2011 et 2012, seules 33 patientes sont concernées. Même si ce chiffre est probablement sous-estimé, il reste marginal.

Alexandre MOREAU répond que cet ancien produit a démontré son efficacité dans une population de patientes qui présentaient un cancer avancé. L'arrivée des nouveaux produits a relégué la MPA dans les dernières lignes de traitement, une fois que les alternatives thérapeutiques ont été administrées. Il est difficile de démontrer un bénéfice/risque acceptable pour ce produit en dernière ligne dans des populations de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, car il n'a jamais pu être démontré dans le cadre d'études cliniques solides. La pratique reste la seule base de réflexion.

Michel DOUSTEYSSIER doute de l'intérêt de limiter l'AMM au cancer du sein métastatique, dans la mesure où des recommandations ont été faites. Il existe probablement certains cas de patientes où les thérapeutiques habituelles ne sont pas envisageables.

Aude LAMBERT et le Dr Martine TEBACHER-ALT quittent l'audioconférence.

Oncologie

Pierre AMBROSI propose de mettre au vote la partie oncologie.

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, est contre, à l'unanimité³, la réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) à fortes doses, dans son utilisation en oncologie (cancer du sein et de l'endomètre).

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité⁴, que le rapport bénéfice/risque de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) à fortes doses, reste favorable dans son utilisation en oncologie (cancer du sein et de l'endomètre).

Pierre AMBROSI propose à présent à la Commission de se prononcer sur le fait que les reformulations d'indications (en dehors de la cachexie) en oncologie soient soumises d'une part à l'INCa et d'autre part à la CNGOF.

Michel DOUSTEYSSIER considère que les collègues scientifiques sont davantage axés sur le bénéfice. Il ne semble pas exister de signaux inquiétants sur les risques.

³ Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

⁴ Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

Pierre AMBROSI estime que la Commission peut solliciter leur avis sans les laisser décider de la reformulation. Il est nécessaire de toiletter et moderniser les AMM.

Antoine PARIENTE considère qu'en l'absence de données suffisantes permettant de réaliser une évaluation, il ne lui paraît pas nécessaire de se tourner vers une société savante, sauf à vérifier que les modifications correspondent bien à la réalité du terrain. La restriction d'AMM telle que suggérée laisse penser qu'il n'existe pas de signal de risque particulier, mais qu'administrer ce produit à des patientes dans une indication moins grave ne leur ferait pas courir de risque supplémentaire, si ce n'est celui d'une perte de chance par rapport aux autres médicaments existants aujourd'hui. L'indication proposée est plus licite, moins par un risque encouru que par une absence d'efficacité.

Michel DOUSTEYSSIER estime qu'il serait favorable aux propositions à condition d'enlever le terme « métastatiques ».

Hélène BERRUÉ-GAILLARD suppose qu'il existe des cas très spécifiques de prescriptions données dans la niche de patientes concernées. L'avis des spécialistes pourrait être intéressant, car ce médicament peut représenter une chance supplémentaire pour certaines patientes.

Thierry VIAL rappelle que le Réseau national de lutte contre le cancer aux Etats-Unis et la Société européenne d'oncologie médicale ont déjà donné leurs recommandations et avis, qui suggèrent un bénéfice dans le traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants. Il doute qu'il soit nécessaire d'aller au-delà dans la recherche d'avis de sociétés savantes.

Pierre AMBROSI demande s'il est possible que les AMM diffèrent entre les différents pays.

Thierry VIAL estime dans ce cas que des harmonisations européennes interviendraient alors.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, exprime le souhait, par 10 voix pour et 1 voix contre⁵, que les modifications d'indications thérapeutiques de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) dans son utilisation à fortes doses en oncologie, souhaitées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), soient soumises pour avis à l'Institut National du Cancer (INCa) et au Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).

Pierre AMBROSI propose à présent de voter sur les suppressions et reformulations d'indications proposées en oncologie, sous réserve de l'avis de sociétés savantes (INCa et CNGOF).

Thierry VIAL doute de ce qu'elles pourraient apporter de plus, compte tenu du nombre restreint de patients traités en France.

Pascale DUGAST rappelle néanmoins que le Farlutal® était encore beaucoup utilisé au cours des 10 dernières années. La connaissance qu'en ont les professionnels et les sociétés savantes n'est pas perdue. Si le terrain a été occupé par les nouvelles molécules, cela ne signifie pas que le Farlutal® n'avait pas sa place en lui-même.

Considérant le rapport bénéfice/risque de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) favorable, Considérant les recommandations actuelles du Réseau national de lutte contre le cancer aux Etats-Unis (NCCN 2012), Saint Paul de Vence (2012), de la Société européenne d'Oncologie médicale (ESMO 2012), du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF 2006) et de l'Institut National du Cancer (INCa 2010) sur l'utilisation de la MPA dans le cancer du sein et de l'endomètre, La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend par 7 voix pour, 1 voix contre et 3 abstentions⁶, un avis favorable, sous réserve de l'avis du CNGOF et de l'INCa, aux modifications suivantes du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) dans son utilisation à fortes doses en oncologie (dans le cancer du sein et de l'endomètre) : rubrique 4.1 et rubrique équivalente de la notice

- *Suppression de l'indication « traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormono-dépendants »,*

⁵ 10 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE

1 voix contre : Thierry VIAL

⁶ 7 voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Philippe LABRUNE, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

1 voix contre : Michel DOUSTEYSSIER

3 abstentions : Hélène BERRUE-GAILLARD, Pascale DUGAST et Jean LAFOND

- *Suppression de l'indication « traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé. »*
- *Remplacement de l'intitulé de l'indication « traitement hormonal des cancers du sein hormono-dépendants » par « traitement hormonal du cancer du sein métastatique
- chez les femmes ménopausées après les anti-aromatases, le tamoxifène ou le torémifène et le fulvestrant ;
- chez les femmes non ménopausées après le tamoxifène ou le torémifène, et les agonistes de la LH-RH »*
- *Remplacement de l'intitulé de l'indication « traitement hormonal des adénocarcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée » par « traitement hormonal du cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique »*
- *Remplacement de l'intitulé de l'indication « traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie » par « traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV »*

Michel DOUSTEYSSIER se déclare gêné par la restriction aux cancers métastatiques.

Thierry VIAL considère que le dossier aurait dû faire l'objet d'avis des Collèges avant d'être présenté en Commission.

Endométriose

Pierre AMBROSI met au vote les projets d'avis relatifs à l'indication « endométriose » :

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, est contre, à l'unanimité⁷, la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Dépo-prodasone 250mg /5 ml® solution injectable (acétate de médroxyprogestérone) à fortes doses, utilisée dans le traitement de l'endométriose.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité⁸, que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Dépo-prodasone 250mg /5 ml® solution injectable (acétate de médroxyprogestérone) à fortes doses reste favorable dans traitement de l'endométriose.

Pierre AMBROSI conclut en rappelant que ce dossier reste à suivre, dans l'attente de l'avis des sociétés savantes quant à leurs reformulations.

5.1.4 Révision du rapport B/R du Ferrostrane® (féredate de sodium) (Avis)

Malak ABOU TAAM, expert externe, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Reims, intervient en audioconférence.

Alexandre MOREAU indique que le Ferrostrane®, fer par voie orale, a obtenu son AMM en 1968. Il est indiqué dans le traitement de l'anémie par carence martiale et dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée. La Haute autorité de santé (HAS) a renouvelé son avis de service médical rendu (SMR) important en 2013. Huit alternatives médicamenteuses per os sont commercialisées en France. Une seule est indiquée chez le nourrisson (comme Ferrostrane®) dans le cadre d'une association fer-cuivre-manganèse (Tot'hema®). Ferrostrane n'est pas commercialisé en Europe. La posologie proposée chez l'enfant de moins de 30 kg est de 6-10 mg/kg/jour, ce qui est supérieur aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui sont de 1-3 mg/kg/jour. En pratique, lorsque la dose recommandée est associée à des effets indésirables (EI), elle est clairement diminuée et s'approche de celle recommandée par l'OMS. La révision du B/R s'est déroulée de novembre 2014 à février 2015.

Les symptômes de la carence martiale sont de gravité modérée. La carence martiale du nouveau-né peut entraîner des troubles du développement. Chez la femme enceinte, l'anémie ferriprive est associée à une

⁷ Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

⁸ Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

augmentation du risque de naissance prématurée et de petit poids de naissance. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif de première intention.

Concernant les données d'efficacité, une seule étude randomisée en double aveugle a été identifiée sur l'efficacité et la sécurité de 2 dosages de férédate de sodium et le fumarate ferreux chez la femme enceinte anémiée. Aucun effet indésirable n'a été rapporté au cours de l'étude, mais la surveillance de la tolérance ne reposait que sur un bilan hépatique et rénal en début et fin d'essai. Les données d'efficacité sont peu nombreuses, mais l'absence d'alternative pour les personnes ayant des difficultés à avaler des comprimés et nécessitant un traitement par fer *per os* joue en la faveur du férédate de sodium.

Malak ABOU TAAM indique, concernant les données de sécurité, que la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) fait état, entre 1991 et début 2015, de 57 cas déclarés, dont près de 50 % sont graves. On trouve parmi ces derniers 4 cas d'entérocolites chez des nouveau-nés dont l'évolution a été fatale (présentaient des coprocultures positives pour 3 d'entre eux, pas d'autre cause évidente retrouvée pour le 4^{ème} cas) et 7 cas de surdosage et d'exposition accidentelle chez des enfants avec une évolution favorable.

Les principaux EI sont digestifs, hématologiques, cutanés, respiratoires et les l'intoxication. Les effets graves sont essentiellement gastro-intestinaux. Les deux cas d'asthme extrinsèque rapportés sont potentiellement attribuables à la présence de parabène.

La période couverte par le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) va de 2006 à 2011 : les 9 cas (dont 6 graves) rapportés sont peu documentés et ne permettent pas de se prononcer sur l'imputabilité de ces cas au produit.

L'analyse des données issues de la notification spontanée montre l'existence d'un risque de surdosage et d'ingestion accidentelle chez les jeunes enfants et d'un risque allergique lié à la présence d'excipients à effet notoire (paraben ou d'ester de parahydroxybenzoate).

Alexandre MOREAU indique que l'ANSM considère que le B/R reste favorable pour cette spécialité, sous quelques réserves :

- Mise en place de mesures pour sécuriser l'ouverture des flacons (bouchon-sécurité pour enfant) en raison du risque majeur d'ingestion accidentelle par des enfants,
- Mise à disposition d'une pipette pour faciliter l'administration chez les enfants. Actuellement l'administration est faite avec une cuillère à café, considérant qu'une cuillère contient 34 mg de fer métal,
- Mise à jour du RCP :
 - Rubrique 4.4 concernant la présence d'excipients à effet notoire,
 - Rubrique 4.5 concernant les interactions dans le Thésaurus,
 - Rubrique 4.8 selon les conventions du Guideline on RCP de septembre 2009 (lister les effets indésirables avec leur fréquence par SOC (System Organ Class) dans un tableau),
- Justification de la posologie actuelle chez l'enfant de moins de 30 kg de 6-10 mg/kg/jour, supérieure aux recommandations de l'OMS (1-3 mg/kg/jour).

Pierre AMBROSI demande s'il faut entendre par « justification » que le laboratoire doit justifier la dose.

Alexandre MOREAU explique que dans la pratique, cette dose est plus proche de celle recommandée par l'OMS. La dose indiquée dans la posologie n'est pas justifiée et c'est au laboratoire de démontrer que la dose proposée est la meilleure pour le B/R.

Philippe LABRUNE assure que ce médicament est extrêmement utilisé dans les services de néonatalogie. Il serait intéressant d'obtenir davantage de détails sur les 4 décès liés à des entérocolites. Il suppose qu'il s'agit probablement d'enfants prématurés. Ce médicament présente beaucoup plus de bénéfices que de risques. Les principaux EI sont liés à une intolérance digestive : cela concerne tous les traitements à base de Fer par voie orale, quel que soit l'âge. Il est difficile de comparer la situation d'une femme enceinte polycarencée ayant enchaîné plusieurs grossesses et celle d'un nourrisson de 9-12 mois carencé. Les deux auront besoin de fer, pas nécessairement dans les mêmes quantités ni sous la même galénique. Lorsque les enfants grossissent, le traitement par Ferrostrane® représente des flacons entiers à avaler. Dès qu'un nouveau-né présente une intolérance digestive liée au Fer, le traitement est arrêté. En dehors de cela, ce médicament est bien supporté, largement utilisé et très bénéfique dans l'anémie des prématurés.

Thierry VIAL note que le Ferrostrane® n'est pas commercialisé ailleurs qu'en France. Il rappelle qu'il existe une forme comprimé ou poudre de Fumafer® indiqué pour les femmes enceintes et nourrissons de 5 à 12 kg. Il demande ce qu'apporte le Ferrostrane® par rapport au Fumafer®.

Véronique MICHOT mentionne le déremboursement du Fumafer® et le remboursement du Ferrostrane®.

Thierry VIAL s'en étonne, s'agissant d'indications superposables.

Philippe LABRUNE précise que le Ferrostrane® est très facile d'emploi chez les tout-petits du fait de sa formulation liquide. Chez les enfants plus grands, le Fumafer® est davantage prescrit, pour son volume et sa facilité d'emploi.

Alexandre MOREAU émet l'hypothèse qu'un laboratoire n'a peut-être pas déposé une demande de remboursement. Il ajoute par ailleurs que le Tardyferon® sera prochainement commercialisé sous une forme buvable.

Thierry VIAL demande si le paraben figure par ailleurs dans les autres formulations.

Alexandre MOREAU confirme que cet excipient ne se retrouve pas forcément dans les autres formulations.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD signale qu'en officine, on trouve de nombreux compléments alimentaires à base de fer pour les enfants et demande si un comparatif a été réalisé.

Alexandre MOREAU répond négativement.

Jean LAFOND demande si la forme et la sécurité de fermeture des flacons sont codifiées ou laissées à la liberté du laboratoire.

Alexandre MOREAU répond qu'il n'existe pas de codification de conditionnement.

Jean LAFOND considère qu'une telle codification apporterait une amélioration intéressante.

Alexandre MOREAU suppose que la proposition faite à l'époque par le laboratoire a été acceptée.

Thierry VIAL considère qu'il est plus facile pour un enfant de boire dans un flacon qu'ouvrir un sachet plus délicat. Il se dit par ailleurs stupéfait de voir que le Ferrostrane® contient de l'alcool, alors qu'il est destiné à l'enfant et à la femme enceinte, deux populations qui ne doivent pas être exposées à l'alcool sous toutes ses formes, sans notion de dose seuil.

Alexandre MOREAU en convient.

Pascale DUGAST précise qu'un flacon de 5 ml contient 5 mg d'alcool. Sur les forums internet, les mères et les futures mères se posent de nombreuses questions sur le Ferrostrane®. S'inquiétant de voir que leur pédiatre prescrit à leur enfant un médicament contenant de l'alcool, certaines passent au Fumafer®. Il est nécessaire d'apporter des précisions dans les modalités d'utilisation du produit. On peut également s'interroger sur l'utilisation de l'alcool dans les médicaments pour enfants : si des doses seuils (100 mg/prise) existent chez les adultes, elles ne sont pas mentionnées chez l'enfant.

Michel DOUSTEYSSIER relève une discordance dans l'AMM : ce médicament est indiqué notamment chez le prématuré, mais la posologie précise que l'enfant doit être âgé d'un mois. Il s'interroge sur la dose d'alcool acceptable pour un grand prématuré.

Patrick CARLIER n'a pas de commentaire particulier à apporter.

Pascale DUGAST indique qu'au vu des commentaires des mères qui doivent administrer du Ferrostrane® à leur enfant, la mise à disposition d'une pipette lui semble indispensable, en réfléchissant toutefois aux doses/poids à indiquer qui doivent être homogénéisées avec les autres formes pour enfants. Ce médicament est fréquemment donné à l'hôpital en initiation puis administré en ville. L'hôpital de Longjumeau prépare des seringues pour les enfants. Certaines mères mélangent le produit au lait de l'enfant : il est nécessaire que le laboratoire se positionne sur les bonnes pratiques d'administration, notamment sur le sujet d'une éventuelle interaction avec le calcium.

Philippe LABRUNE confirme que ce médicament doit être administré seul et que le complexe fer/calcium peut poser problème. Le fait de donner le médicament dans une pipette permet également de vérifier que la dose nécessaire est bien avalée en totalité. Lorsque le goût s'avère acceptable, le plus simple est d'utiliser la pipette.

Pascale DUGAST ajoute que certaines mères, afin de limiter le problème de goût, diluent le produit, ce qui majore le risque de fausse route. Il conviendrait ainsi de préciser dans la notice d'information qu'il ne faut pas diluer le produit.

Véronique MICHOT confirme le caractère indispensable de la pipette dose/poids. Chez les nourrissons, les traitements correspondent à environ 4 flacons par mois, qui sont rarement terminés en raison du mauvais goût du produit, ce qui minimise le problème de tolérance.

Loïc DE CALAN ne souhaite pas apporter de commentaire.

Pierre AMBROSI estime qu'il est tout à fait légitime de fournir une pipette et de sécuriser le bouchon. Quant à la modification de la présentation des effets indésirables, cela lui pose toutefois problème. En effet, la formation actuelle en quelques lignes est simple et compréhensible et résume bien les EI. En revanche, celle moderne, qui est la terreur de tous les prescripteurs, est un inventaire « à la Prévert » de l'ensemble des EI, dont on peut se demander si certains sont réellement causés par le médicament. Il ne faudrait pas que le chapitre EI serve davantage à couvrir l'industriel qu'à aider le prescripteur. Pour aider le patient, ce paragraphe devrait être le reflet des EI réellement reliés au médicament.

Alexandre MOREAU rappelle que l'ANSM propose une refonte de la section RCP selon les guidelines actuels afin de l'adapter aux recommandations de la section 4.8. Il comprend les réserves émises par Pierre AMBROSI sur cette présentation par fréquence des EI en une liste « à la Prévert ». La Commission peut considérer que la transformation de la section 4.8 telle que proposée représente un risque par rapport aux propositions actuelles.

Pierre AMBROSI assure être gêné au quotidien par cette nouvelle forme de présentation. Le prescripteur ne sait pas si l'EI décrit dans le RCP a un réel lien avec le médicament. Par ailleurs, de nombreux patients viennent se plaindre d'EI qui de toute évidence n'ont aucun lien avec le médicament. Encourager ce type de description des EI ne rend service ni au malade, ni au prescripteur.

Jean LAFOND confirme avoir de nombreux retours des patients et des parents depuis que cette possibilité de signalement a été donnée. Cette liste des EI a un effet de suggestion et fait s'interroger si ces EI sont bien liés aux médicaments.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD ne partage pas les opinions précédentes. Il existe une obligation d'informer les patients et de faire comprendre aux parents les risques encourus. En pédiatrie, certains parents ont tendance à surdoser en pensant que le fer est « bon pour leur enfant ». L'effet anxiogène peut justement permettre de respecter la dose prescrite.

Pierre AMBROSI assure que les EI qui sont listés n'ont pas tous un lien de cause à effet démontré avec le médicament : il s'agit parfois d'EI simplement « observés ».

Alexandre MOREAU considère que cette discussion sur la refonte globale de la présentation des EI (listés ou observés pendant les études cliniques) peut être élargie à l'ensemble des médicaments.

Thierry VIAL demande s'il est question d'ajouter d'autres EI que ceux déjà mentionnés dans les RCP actuels. Actuellement, ils sont au nombre de trois ; troubles gastro-intestinaux de type nausée, diarrhée, réaction allergique possible – qu'il suggère fortement de transformer en réaction aiguë d'hypersensibilité - et coloration des sels en noir.

Alexandre MOREAU explique que selon la fréquence des EI observés dans les PSUR, la liste des EI décrites en 4.8 augmentera probablement si sa présentation passe sous forme de tableau par fréquence.

Thierry VIAL considère que les EI observés en post-marketing ne pourront pas être inclus dans le tableau.

Pascale DUGAST s'enquiert de la source éventuelle de confusion pour les prescripteurs : s'agit-il du fait de prescrire en sels plutôt qu'en fer ? Une modification dans les informations de posologie ou sur la boîte serait-elle à envisager ?

Alexandre MOREAU répond ne pas disposer d'information quant à la cause de l'erreur de prescription.

Pierre AMBROSI note que les membres prescripteurs de la Commission ne partagent pas sa crainte des nouvelles formulations.

Michel DOUSTEYSSIER considère que même si aucune mention n'apparaît, les gens attribuent de nombreux effets aux médicaments. Il a pris l'habitude de voir de longues listes d'EI associées aux médicaments.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD ajoute que les gens cherchent des informations sur internet.

Pierre AMBROSI admet qu'il est possible d'élaborer une liste des effets possiblement en rapport avec le médicament, mais le prescripteur et le malade ont besoin de savoir pour lesquels la relation de cause à effet est très vraisemblable ou démontrée. Cette différenciation n'existe pas.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD demande s'il n'est pas envisageable de les différencier dans les RCP.

Alexandre MOREAU considère que le Ferrostrane® est l'exemple parfait d'un ancien produit dont les données sous-tendant l'AMM ne répondent plus aux normes actuelles. La rédaction d'un tableau des EI par fréquence

est difficile à réaliser, car il reposerait davantage sur des observations que sur des essais cliniques, avec des EI très modérés dans leur ampleur et dans leur diversité. Il ne serait pas judicieux de remplacer les quelques EI liés à l'administration de fer clairement identifiés par un tableau manquant de sens et sujet à interprétation.

Thierry VIAL précise que les excipients du Fumafer® sont le cacao et le saccharose. A la lecture du rapport, il ne visualise pas clairement ce que pourrait ajouter l'ANSM à la rubrique EI au regard de ce qui existe déjà dans les RCP.

Alexandre MOREAU rappelle qu'il s'agit simplement d'une mise à jour eu égard aux recommandations actuelles.

Malak ABOU TAAM quitte l'audioconférence.

Pierre AMBROSI invite les membres de la Commission à se prononcer sur les questions qui lui 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 10 voix pour et 1 abstention⁹, que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Ferrostrane® (févédétate de sodium) reste favorable.*

Thierry VIAL justifie son abstention par le fait qu'il considère que le cacao et le saccharose sont préférables à l'alcool en tant qu'excipient. Le Ferrostrane® et le Fumafer® ont exactement les mêmes indications.

Philippe LABRUNE rappelle qu'en pratique, le Fumafer® est très difficile à administrer aux tout petits.

*Considérant le risque de surdosage et d'ingestion accidentelle chez les enfants,
Considérant les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) relatives aux posologies proposées chez l'enfant de moins de 30kg (1-3 mg/kg/jour),
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹⁰, la mise en place d'un bouchon-sécurité pour enfant et d'une pipette pour la spécialité Ferrostrane® (févédétate de sodium).*

*Considérant le rapport bénéfice/risque de la spécialité Ferrostrane® (févédétate de sodium) favorable,
Considérant les données issues de la notification spontanée faisant ressortir un risque allergique en raison de la présence d'excipients à effet notoire (paraben ou d'ester de parahydroxybenzoate),
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité¹¹, un avis favorable à la modification suivante de la rubrique 2 « composition » du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité Ferrostrane® (févédétate de sodium) :*

- Ajout de la mention « excipients à effet notoire »

Pierre AMBROSI précise que la Commission n'est pas sollicitée sur la réalisation ou non d'un tableau. Cette décision reviendra à l'Agence.

6 Questions diverses (information)

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

⁹ Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

¹⁰ Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

¹¹ Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL