

Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

Séance du 19 décembre 2017

Retour sur la séance du 19 décembre 2017 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

L'ANSM a fait un point aux membres de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* sur les difficultés liées au changement de formule de la spécialité Levothyrox® (lévothyroxine sodique)¹, les mesures à mettre en œuvre dans le cadre de l'arrêt de commercialisation au 1^{er} mars 2018 de la spécialité Cytotec® (misoprostol)², le dispositif intra-utérin Mirena® libérant un progestatif, le lévonorgestrel³, l'interdiction de publicité grand public des spécialités contenant de la pseudoéphédrine (vasoconstricteurs oraux) et sur l'extension des obligations vaccinales en France pour les enfants de moins de deux ans.

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

Les cas marquants discutés lors des **réunions** du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) **des mois d'octobre à décembre 2017**, ont été présentés aux membres de la Commission en se focalisant sur les procédures d'arbitrage et les signaux :

- ✓ évaluation du signal concernant le **dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel (Mirena®, Jaydess® et autres) et signes d'anxiété, d'attaques de panique, de changements d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation d'une part et d'arthralgies d'autre part** : novembre 2017
- ✓ arbitrage concernant la spécialité **Esmya® 5mg, comprimé (ulipristal)** : évaluation de l'impact des cas graves d'atteintes hépatiques pouvant aboutir à une transplantation hépatique sur le rapport bénéfice/risque de cette spécialité : décembre 2017
- ✓ évaluation du signal concernant de potentielles erreurs d'utilisation dans l'**extraction de l'insuline contenue dans les stylos pré-remplis ou dans les cartouches pour stylo rechargeable**, en cas de dysfonctionnement du dispositif d'administration, **conduisant à des hypo ou hyper glycémies**

Revue des risques de la spécialité Lariam® 250mg, comprimé sécable (chlorhydrate de méfloquine), en chimioprophylaxie

Le chlorhydrate de méfloquine est un antipaludique de synthèse (4-quinoléine-méthanol). Il s'agit d'un antiparasitaire à usage systémique, indiqué dans la :

- « *Chimioprophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimiorésistant*».
- « *Traitement des accès simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4-quinoléïnes (chloroquine)*. »

La seule spécialité concernée, commercialisée en France, est Lariam® 250mg, comprimé sécable. En France, les deux spécialités alternatives sont Malarone® (atovaquone/proguanil) et Doxypalu® (doxycycline).

Le traitement en chimioprophylaxie par chlorhydrate de méfloquine, est largement moins utilisé en France (moins de 5% des ventes en 2016) que l'association atovaquone/proguanil et la doxycycline. Il garde néanmoins une place dans l'arsenal thérapeutique en cas d'impossibilité d'utiliser les autres molécules. En effet, l'utilisation

¹ <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-a-base-de-levothyroxine-en-France-mise-a-disposition-de-la-specialite-Thyrofix>

² <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Cytotec-misoprostol-reunion-de-concertation-avec-les-acteurs-concernes-dans-le-contexte-de-l-arret-de-commercialisation-au-1er-mars-2018-Point-d-Information>

³ <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mirena-et-Jaydess-information-sur-la-reevaluation-des-donnees-de-securite-de-ces-dispositifs-intra-uterins-au-levonorgestrel-DIU-LNG-Point-d-information>

est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou allaitant et les enfants de moins de 8 ans pour la doxycycline et chez l'insuffisant rénal sévère pour l'association atovaquone/proguanil.

Les recommandations françaises⁴ et internationales⁵, y compris celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), préconisent l'association atovaquone/proguanil (Malarone®), la doxycycline (Doxypalu®) ou le chlorhydrate de méfloquine (Lariam®) dans la chimioprophylaxie du paludisme dans les zones de chloroquino-résistance.

Il convient de noter que les recommandations françaises alertent sur les effets indésirables potentiellement graves du chlorhydrate de méfloquine : prédominance d'effets indésirables neuropsychiatriques tels qu'une anxiété, une paranoïa, une dépression, des hallucinations ou une psychose.

Afin de réduire le risque de survenue de ces effets indésirables, le chlorhydrate de méfloquine ne doit pas être utilisé en traitement prophylactique chez des patients présentant ou ayant présenté tout trouble neuropsychiatrique ou un antécédent de convulsions.

Devant la survenue d'un effet indésirable ou en cas de changement de leur état mental durant l'utilisation de chlorhydrate de méfloquine, les patients doivent immédiatement arrêter le traitement et consulter un médecin, afin que la méfloquine soit remplacée par un traitement prophylactique alternatif du paludisme.

Les informations relatives à ces effets indésirables neuropsychiatriques ont été introduites progressivement, dès 1986, avec ajout notamment des effets indésirables « *troubles transitoires de l'humeur et obnubilation* ». En 2014, en plus d'une modification du Résumé des caractéristiques du produit (RCP), des mesures de réduction du risque supplémentaires ont été mises en place (lettre, guide aux professionnels de santé, carte patient insérée dans le conditionnement).

Le chlorhydrate de méfloquine fait l'objet d'une surveillance à l'échelle européenne par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA).

En France, sur la période du 1^{er} janvier 2016 à septembre 2017, le nombre moyen mensuel de cas enregistrés dans la Base nationale de Pharmacovigilance est faible et n'a pas connu d'importante variation.

Au niveau européen, une augmentation des effets indésirables notifiés a été constatée entre février 2014 et février 2017. Toutefois, l'évaluation des données d'efficacité et de sécurité conduite par Santé Canada en juin 2017 et par le PRAC fin octobre 2017 ne mettent pas en évidence de signaux et concluent à l'absence de remise en cause du rapport bénéfice/risque. Néanmoins, suite aux commentaires de la France au cours de l'évaluation en 2017, une surveillance des effets indésirables neuropsychiatriques est prévue dans le cadre du prochain PSUR (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) en 2020.

A noter, enfin, que le chlorhydrate de méfloquine n'a fait l'objet d'aucun retrait du marché dans le monde pour raison de sécurité.

Cette revue des risques de la spécialité Lariam® (chlorhydrate de méfloquine), en chimioprophylaxie a été présentée à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* afin qu'elle rende un avis sur les mesures de réduction du risque et de surveillance à prendre en complément de celles déjà mises en place.

Ainsi, considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité disponibles présentées pour la spécialité Lariam® 250mg, comprimé sécable, les mesures de réduction du risque et de surveillance déjà mises en place au niveau européen et national et le rapport bénéfice/risque positif du chlorhydrate de méfloquine, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a approuvé les mesures complémentaires de réduction du risque et de surveillance suivantes proposées par l'Agence :

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

Bien que ne relevant pas des compétences de l'ANSM, la Commission a également proposé les mesures suivantes pour optimiser l'utilisation en chimioprophylaxie du paludisme notamment de la spécialité Lariam® 250mg, comprimé sécable :

- relai par les médias « grand public », dans la mesure du possible, du point d'information de l'ANSM relatif aux risques et à la place du chlorhydrate de méfloquine dans la chimioprophylaxie du paludisme,
- rappel, dans toute information liée à la prévention du paludisme, des mesures complémentaires de protection contre les piqûres de moustique telles que les moustiquaires imprégnées et les produits répulsifs,

⁴ HCSP-BEH Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2017 (6 juin 2017)

⁵ WHO International travel and health- Malaria 2017 update

- mise en place, sur les sites de conseils aux voyageurs, d'une carte interactive du Monde afin que les zones d'endémie au niveau local soient aisées à distinguer par les voyageurs et les médecins prescripteurs de spécialités indiquées dans la chimioprophylaxie du paludisme,
- précision de la conduite à tenir en cas d'apparition de troubles neuropsychiatriques, en particulier pendant le séjour en zone d'endémie, sur la carte de surveillance patient, disponible dans le conditionnement,
- mention sur les sites de conseils aux voyageurs des coordonnées des Instituts Pasteur locaux selon les pays,
- rappel de la nécessité d'une consultation aux voyageurs, spécifique et individuelle, chez son médecin traitant, avant un voyage en zone d'incidence de paludisme,
- réalisation d'une évaluation du coût du traitement du paludisme/coût des spécialités en chimioprophylaxie,
- alerte de la Haute autorité de santé (HAS) sur les disparités de coûts entre les différentes spécialités indiquées dans la chimioprophylaxie du paludisme et sur le frein à la prise d'une chimioprophylaxie adaptée que constitue le coût de certaines d'entre elles.

Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités Flammazine®, crème (sulfadiazine argentine 1%)

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

L'indication actuelle de la seule spécialité commercialisée en France à base de SDA seule, Flammazine®, crème, est :

« - *Traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures ;*

- *Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.*

Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

Suite à la présentation en 2002 d'un cas grave de pharmacovigilance (décès dans un contexte de pancytopenie d'une fillette de 11 mois brûlée au 2ème et 3ème degré sur une surface corporelle > 30%) au Comité technique de pharmacovigilance (CTPV), l'Agence a engagé une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la SDA.

Les résultats de cette réévaluation ont été présentés au groupe de travail en charge des médicaments de dermatologie et de produits cosmétiques les 8 juin et 15 novembre 2017 et au groupe de travail révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ANSM le 17 novembre 2017, avant d'être présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé pour avis*.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Flammazine®, crème (sulfadiazine argentine 1%) et notamment la faiblesse méthodologique des études cliniques disponibles ne permettant pas de démontrer son efficacité, l'absence de recommandation d'utilisation d'antibiotique local en cas de plaie, et les effets indésirables liés à la sulfamide argentine, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé a rendu un avis favorable à ce que la rubrique 4.1. (Indications thérapeutiques) du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité Flammazine®, crème soit modifiée de la manière suivante :*

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

Elle a par ailleurs considéré que le rapport bénéfice/risque de la spécialité dans cette nouvelle indication était favorable.

Elle a également souhaité, considérant notamment les effets indésirables graves hématologiques chez le nourrisson de moins de 24 mois et la faiblesse méthodologique des études cliniques disponibles, la modification du résumé des caractéristiques du produit de cette spécialité de la manière suivante :

- Ajout en rubrique 4.2 (« Posologie et mode d'administration ») : « Les brûlures n'ayant pas cicatrisé après 15 jours d'évolution doivent faire l'objet d'un avis spécialisé auprès d'un service de brûlés. » ;
- Ajout en rubrique 4.3 (« Contre-indications ») d'une contre-indication pour les enfants de moins de 2 ans ;
- Ajout en rubrique 4.8 (« effets indésirables ») des réactions bulleuses à type de Stevens Johnson et syndromes de Lyell, les cytopénies (leucopénie, neutropénie et plus rarement agranulocytose) et l'insuffisance rénale,

- Ajout en rubrique 5.1 (« Propriétés pharmacodynamiques ») : « le niveau de preuve d'efficacité de la spécialité Flammazine®, crème est faible, mais son utilisation est consacrée par l'usage et s'appuie sur des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge des brûlures »

Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités chloraminophène® 2 mg, gélule (chlorambucil)

Le chlorambucil est un Antinéoplasique cytostatique alkylant du groupe des moutardes à l'azote.

Il est indiqué dans le traitement :

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

La spécialité concernée est Chloraminophène® 2 mg, gélule.

Cette substance active a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfices/risques dans le cadre du programme systématique de réévaluation⁶ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM).

Les résultats de la révision ont été présentés au groupe de travail révision/réévaluation du bénéfice/risque de l'ANSM le 21 novembre 2014 qui a considéré que la balance bénéfice-risque était :

- favorable dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques et des lymphomes non hodgkiniens ;
- défavorable dans les lymphomes hodgkiniens et les glomérulonéphrites.

Ainsi, cette spécialité a fait l'objet d'une réévaluation dans les deux indications suivantes : lymphomes hodgkiniens et les glomérulonéphrites.

Les résultats de la révision et de la réévaluation ont été présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* pour avis.

Dans les indications « leucémie lymphoïde chronique » et « lymphomes non hodgkiniens », l'analyse des données de sécurité n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Selon les recommandations actuelles (ESMO⁷, NCCN⁸) le chlorambucil garde une place dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques et des lymphomes non hodgkiniens.

Les toxicités majeures du chlorambucil impliquent :

- l'effet myélosuppresseur très fréquent ($\geq 1/10$), observé principalement sur les neutrophiles et le risque de lymphocytopénie au long cours ;
- les effets gastro-intestinaux à types de nausées et vomissements peu sévères mais fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$).

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la BNPV sont :

- les neuropathies parmi les effets indésirables neurologiques ;
- les hémorragies gastro-intestinales parmi les effets indésirables gastro-intestinaux ;
- la confusion parmi les effets psychiatriques

De plus, le potentiel carcinogène a été souligné, notamment concernant les hémopathies malignes secondaires.

Suite au groupe de travail révision/réévaluation du bénéfice/risque (21 novembre 2014), une mise à jour des informations de sécurité dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) avait été demandée afin de détailler ces données.

Dans les indications « glomérulonéphrites » et « lymphomes hodgkiniens », le profil de sécurité reste inchangé, sans nouveau signal de pharmacovigilance détecté dans le cadre de cette réévaluation.

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.

⁷ European Society for Medical Oncology

⁸ National Comprehensive Cancer Network

Dans le traitement du lymphome de Hodgkin, les nouvelles données fournies par le laboratoire pour supporter l'indication du chlorambucil ne permettent pas d'évaluer son efficacité et les recommandations des sociétés savantes (ESMO, NCCN et SFH⁹) ne préconisent pas son utilisation, sauf dans les recommandations du British Committee où il avait une place limitée chez les sujets âgés ou réfractaires.

Dans l'indication « Néphropathie membraneuse », les données fournies par le laboratoire, montre une faible efficacité du chlorambucil et il présente une toxicité plus importante par rapport aux autres traitements.

Ainsi, considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Chloraminophène® 2 mg, gélule (chlorambucil), la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*, a estimé, que le rapport bénéfice/risque de cette spécialité était favorable dans les indications « *leucémie lymphoïde chronique* » et « *lymphomes non hodgkiniens* », mais défavorable dans les indications « *glomérulonéphrites* » et « *lymphomes hodgkiniens* ».

Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité est Hydrea® 500 mg, gélule (hydroxycarbamide)

La spécialité Hydrea® (hydroxycarbamide) est indiquée dans le traitement des patients atteints de :

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

Cette spécialité a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation¹⁰ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM).

Les résultats de cette révision ont été présentés au groupe de travail révision/réévaluation du rapport B/R de l'ANSM le 17 novembre 2017, avant d'être présentés pour information à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*.

En conclusion, concernant la sécurité d'emploi de la spécialité Hydrea® (hydroxycarbamide), la revue des données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Concernant son efficacité, elle est bien documentée dans ses indications et son utilisation en pratique clinique est recommandée par des sociétés savantes.

Ainsi, l'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque d'Hydrea® reste favorable. Toutefois, un suivi de la sécurité d'emploi de l'hydroxycarbamide sera réalisé dans le cadre de la pharmacovigilance de routine, avec une attention accrue concernant le risque d'ulcères gastro-intestinaux, de pneumopathies interstitielles et de cancers secondaires discutés dans le prochain PSUR. De plus, un suivi sera également assuré dans le prochain PSUR concernant les cas de douleurs musculaires et articulaires, les cas d'œdèmes et les mises en gardes concernant le risque infectieux, suite à l'analyse cumulée des données de pharmacovigilance dans le cadre de cette révision.

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.

⁹ Société Française d'Hématologie

¹⁰ 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.