
Retour sur la séance du 13 décembre 2016

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 implants mammaires, Diane 35 et la consommation des antibiotiques en France entre 2000 et 2015.

Retour d'information des dossiers examinés par le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors des réunions des mois de juillet à décembre 2016¹

L'objet des **réunions** du Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) **des mois de juillet à décembre 2016**², a été présenté aux membres de la Commission en se focalisant sur les procédures d'arbitrage et notamment concernant les spécialités à base de rétinoïde, formes orales ou topiques (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène, trétinoïne) dont les indications sont variées en dermatologie, dans le traitement notamment de l'acné ou du psoriasis, ou en cancérologie (leucémie promyélocytaire).

L'arbitrage porte à la fois sur leur effet tératogène, bien connu pour les spécialités administrées par voie orale et sur le risque de troubles neuropsychiatriques. Le PRAC a par conséquent estimé nécessaire de revoir les mesures de minimisation des risques pour les rétinoïdes et de s'assurer que le risque tératogène et les troubles psychiatriques sont mentionnés de façon homogène dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les packagings.

En **juillet 2016**³, le PRAC a aussi initié une procédure (article 31) pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles A naïfs initiant un traitement par facteurs VIII de la coagulation recombinants ou dérivés du plasma. Une nouvelle discussion est prévue en mars 2017.

Le PRAC a également finalisé la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Zydelig (idéfalisisib) et a adopté les recommandations finales suivantes :

- le rapport bénéfice/risque de l'idéalisisib demeure favorable dans le traitement de la LLC et du lymphome folliculaire. Le PRAC confirme cependant le risque d'infections graves, en particulier à type de pneumonie à pneumocytis.
- les recommandations d'une prophylaxie contre les infections à *Pneumocystis jirovecii* durant tout le traitement par l'idéalisisib (et jusqu'à 2 à 6 mois après arrêt du traitement), et la surveillance de la numération formule sanguine afin de détecter l'apparition d'une infection sont maintenues. Zydelig ne doit pas être initié chez les patients avec une infection généralisée.
- Zydelig peut de nouveau être initié chez des patients atteints de LLC et présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, en cas d'absence d'alternative thérapeutique.

Lors de sa **réunion du mois de septembre 2016**⁴, le Comité a poursuivi la procédure d'arbitrage concernant la réévaluation du bénéfice/risque des produits de contraste contenant du gadolinium.

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont utilisés comme produits diagnostiques afin d'améliorer le contraste des images lors des procédures d'IRM. Plusieurs articles de la littérature ont récemment montré qu'il s'accumulent dans le cerveau. Après discussion de ces articles au PRAC en janvier 2016, et bien qu'aucun cas d'effet indésirable en lien avec ces dépôts dans le cerveau n'ait été identifié à ce jour, le Comité a jugé

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

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

3 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Retinoïdes-facteurs-VIII-paracetamol-SGLT2-idealisisib-Retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juillet-2016-Point-d-Information>

4 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Retinoïdes-produits-de-contraste-contenant-du-gadolinium-retour-d-information-sur-le-PRAC-d-octobre-2016-Point-d-Information>

nécessaire de revoir ces données et le profil global de sécurité de ces produits de contraste. Par conséquent, il a démarré en mars 2016, une revue des données disponibles afin de déterminer si l'accumulation du gadolinium dans les tissus a un impact sur le rapport bénéfice/risque de ces produits. Les données soumises par les laboratoires ont mis en avant un risque potentiel d'accumulation plus important dans les études animales avec les produits de type linéaire. Un groupe d'experts *ad-hoc* mis en place par l'EMA spécialement dans le cadre de cet arbitrage a considéré qu'il y avait une différence au niveau du risque potentiel d'accumulation du gadolinium dans le cerveau entre les produits de type macrocyclique et ceux de type linéaire, notamment après utilisations multiples.

En décembre, le PRAC a émis des recommandations préliminaires. Une nouvelle liste de questions aux laboratoires a été adoptée. Les prochaines discussions auront lieu en mars 2017.

Lors de sa **réunion du mois de juillet 2016**⁵, le PRAC a poursuivi la procédure d'arbitrage concernant la canagliflozine et le risque d'amputation des membres inférieurs (article 20) et a décidé d'étendre la procédure aux autres molécules de la classe des SGLT2 (dapagliflozine, empagliflozine). Ces médicaments sont indiqués par voie orale chez les adultes atteints de diabète de type 2 lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. Une nouvelle discussion est prévue par le PRAC lors de sa réunion de février 2017.

Le Comité a également poursuivi **en octobre**⁶ la procédure d'arbitrage relative aux antiviraux d'action directe de l'hépatite C (VHC) et au risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) et de la récurrence précoce de carcinome hépatocellulaire (article 20). Cette procédure a été finalisée par le PRAC lors de sa dernière réunion de l'année 2016⁷. Des cas de réactivations du VHB pouvant entraîner le décès ont en effet été rapportés pendant ou après le traitement par antiviraux d'action directe chez des patients co-infectés à la fois par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Il s'agit d'un phénomène connu et déjà pris en compte dans les recommandations thérapeutiques, mais qui pourrait être accru avec les antiviraux d'action directe, du fait de leur action plus puissante sur le virus C et de l'absence d'impact sur le virus B contrairement à l'interféron utilisé antérieurement. Par ailleurs, à la suite de la publication d'une étude espagnole ayant montré une augmentation de l'incidence des récurrences précoces de carcinome hépatocellulaire chez les patients traités par antiviraux par rapport à celle rapportée chez des patients non traités, le PRAC a évalué l'ensemble des données disponibles sur cet aspect dont les données issues des cohortes ANRS qui n'ont pas retrouvé un tel signal. Le PRAC a considéré à ce stade que des études additionnelles devaient être conduites avant de pouvoir rendre un avis définitif sur ce sujet.

Lors de la **dernière réunion de l'année 2016**⁸, suite à un signal de la Croatie, l'EMA a entamé une revue des médicaments à base de méthylprednisolone par voie injectable et contenant du lactose en tant qu'excipient. La méthylprednisolone est un corticoïde qui, administré par voie injectable, est indiqué, entre autres, dans le traitement des réactions allergiques aiguës. La présence de lactose dans la composition de ces médicaments peut entraîner la présence de protéines de lait de vaches à l'état de traces, susceptibles de déclencher des réactions d'hypersensibilité chez les sujets allergiques aux protéines de lait. L'injection de ces médicaments chez ces patients peut également aggraver la réaction allergique initiale conduisant à l'augmentation inappropriée des doses injectées.

Une procédure d'arbitrage (article 31) a donc été lancée concernant le risque avec ces médicaments à base de méthylprednisolone par voie injectable chez les patients allergiques aux protéines de lait afin d'évaluer les données disponibles concernant le risque d'allergie et de déterminer si des mesures de minimisation du risque devraient être mises en place.

La prochaine discussion est prévue en mars 2017.

Résultats de l'étude « Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2 »⁹

Il existe aujourd'hui neuf classes thérapeutiques d'antidiabétiques dont deux familles de médicaments, appelées incrétinomimétiques, qui interagissent sur la voie des incrétines.

⁵ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Retinoides-facteurs-VIII-paracetamol-SGLT2-idelalisib-Retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juillet-2016-Point-d-Information>

⁶ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Signal-Riociguat-et-arbitrages-antiviraux-d-action-directe-de-l-hepatite-C-SGLT2-facteurs-VIII-paracetamol-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-novembre-2016-Point-d-Information>

⁷ <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Antiviraux-d-action-directe-de-l-hepatite-C-methylprednisolone-par-voie-injectable-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-decembre-2016-Point-d-Information>

⁸ <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Antiviraux-d-action-directe-de-l-hepatite-C-methylprednisolone-par-voie-injectable-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-decembre-2016-Point-d-Information>

⁹ <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Pas-d-argument-en-faveur-d-un-sur-risque-de-cancer-du-pancreas-associe-aux-incrétinomimétiques-chez-les-patients-diabétiques-de-type-2-une-etude-de-l-ANSM-Point-d-Information>
21/12/16

Suite au signalement de cas de pancréatites aiguës et de cancers du pancréas en 2008, les incrétinomimétiques font l'objet, en France, d'un suivi national renforcé. En juillet 2013, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a demandé l'ajout de la mention des risques de pancréatites aiguës dans les sections 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques des produits (RCP) et a appelé à la réalisation de nouvelles études pour étayer le risque au long cours de ces substances, notamment en regard du cancer pancréatique.

C'est dans ce contexte que l'ANSM a lancé une étude épidémiologique, appelée « Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2 », afin d'investiguer le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé à l'exposition aux incrétinomimétiques parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 en France. Étude également motivée par une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'un des médicaments concernés dans l'indication « traitement de l'obésité ».

Plus spécifiquement, il s'agissait:

- 1) de mesurer l'association entre exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas ;
- 2) de caractériser cette association en termes de relation dose-effet/durée d'exposition-effet ;
- 3) de comparer cette association avec celle observée pour les autres antidiabétiques.

Les résultats de cette étude ont été présentés aux membres de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM : Cette étude, qui a porté sur plus de 1,3 millions de patients atteints de diabète de type 2, vient confirmer les résultats de travaux précédents et ne fournit pas d'argument en faveur de l'existence d'un risque spécifique de ces traitements antidiabétiques.

Le risque de survenue d'un cancer du pancréas est apparu 30 % plus élevé chez les personnes exposées aux gliptines. L'exposition aux autres antidiabétiques oraux (metformine, sulfamides notamment) était également associée à un risque de cancer du pancréas accru de 20 à 40 %.

En revanche, l'exposition aux analogues de la GLP-1, l'autre famille d'incrétinomimétiques disponibles par voie injectable, n'apparaît pas associée au cancer du pancréas.

L'association entre gliptines et cancer du pancréas a été étudiée en détail. Il apparaît que cette association est particulièrement marquée peu après l'introduction des gliptines et décroît avec la durée d'exposition ainsi qu'avec la dose de traitement cumulée. Cette association ne diffère pas selon le type de gliptine considéré et elle n'est pas retrouvée pour les cancers autres que le cancer du pancréas.

L'hypothèse la plus plausible pour expliquer ces résultats, concordants avec ceux d'autres études épidémiologiques menées sur le sujet, est celle d'un phénomène de causalité inverse : l'initiation ou l'intensification d'un traitement par gliptines serait la conséquence d'un déséquilibre du diabète, lui-même dû à un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, plutôt que la cause de ce cancer. En effet, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète de type 2, situation clinique fréquente en diabétologie, peut, parfois, constituer le premier symptôme d'un cancer du pancréas avant même que celui-ci ne soit diagnostiqué avec l'apparition des symptômes habituellement évocateurs.

Modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités Toctino® 10 mg et 30 mg, capsule gélule molle (alitrétinoïne)

Les spécialités pharmaceutiques Toctino® 10 et 30 mg, capsules molles (alitrétinoïne) sont des rétinoïdes systémiques indiqués chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas au traitement par des dermocorticoïdes puissants (procédure décentralisée).

Du fait de leur caractère tératogène, et plus généralement de leur profil de sécurité superposable à celui de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine (Soriatane), un programme de prévention de la grossesse et un suivi national de pharmacovigilance (concernant notamment les risques psychiatrique et lipidique/cardiovasculaire) ont été mis en place en France dès la mise sur le marché des spécialités à base d'alitrétinoïne.

Les résultats du deuxième suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base d'alitrétinoïne (01/10/12 au 29/02/16) ont été présentés aux membres de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*. Ils font ressortir 52 cas graves (dont 25 inattendus) et 88 cas non graves inattendus (totalisant 114 effets indésirables). Parmi ces effets indésirables, 6 (3 graves et 3 non graves) sont survenus dans le cadre d'une utilisation hors autorisation de mise sur le marché et 3 grossesses exposées ont été signalées.

Les principaux effets indésirables graves sont des affections psychiatriques, infections, affections neurologiques, affections cutanées et oculaires.

Ainsi, il apparaît nécessaire d'améliorer en premier lieu l'information des professionnels de santé et des patients sur les contraintes liées au traitement, et notamment la nécessité chez les femmes en âge de procréer, de ne pas débiter une grossesse durant le traitement par alitrétinoïne ainsi que durant le mois suivant son arrêt. Cette

information des prescripteurs et des dispensateurs sur le bon usage de Toctino® peut être améliorée notamment par le biais de la restriction des conditions de prescription et de délivrance (CPD).

Considérant le risque tératogène lié à l'utilisation de l'alitrétinoïne, l'incidence élevée des effets indésirables graves, notamment des risques psychiatriques, les précautions d'emploi particulières et les mesures déjà mises en place relatives aux conditions de prescription et délivrance (CPD) pour les deux autres rétinoïdes systémiques (isotrétinoïne et acitrétine) disponibles sur le marché français, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a estimé la nécessité de modifier les CPD des spécialités à base d'alitrétinoïne (Toctino® 10 et 30 mg, capsules molles) afin de restreindre la prescription initiale semestrielle aux dermatologues. Le renouvellement de l'ordonnance pouvant être réalisé par tout médecin, la nécessité de poursuivre un traitement par alitrétinoïne devant alors être réévaluée à l'issue d'une période de 6 mois par un dermatologue.

Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'alvérine et de siméticone (Météospasmyl® et génériques)

La spécialité Météospasmyl® associe l'alvérine, qui est un antispasmodique musculotrope, à la siméticone, substance physiologiquement inerte qui agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz de l'intestin provoquant ainsi leur coalescence. Elle est indiquée dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme.

Les spécialités concernées sont Météospasmyl®, capsule molle (princeps) et ses génériques : Alvérine/Siméticone Euratlantic Cosmepharm 60mg/300mg, capsule molle®, Alvérine/Siméticone Mayoly 60mg/300mg, capsule molle®, Alvérine/Siméticone Mayoly Spindler 60mg/300mg, capsule molle®, Alvérine/Siméticone A.C.P. 60mg/300mg, capsule molle®.

Ces spécialités ont le statut de prescription médicale facultative (PMF).

Suite à la déclaration d'un cas marquant (élévation du taux d'enzymes hépatiques), l'ANSM a décidé de lancer une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alvérine et de siméticone (Météospasmyl® et ses génériques).

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

L'efficacité de l'association citrate d'alvérine/siméticone dans l'indication revendiquée repose sur quelques données documentées et essentiellement sur un usage bien établi. Il est noté que la posologie à 2 capsules 2 fois par jour et la prise au moment des douleurs ne semblent pas justifiées au regard des études fournies.

Quant aux données de sécurité d'emploi, elles ont montré :

- un profil d'effets indésirables dominé par les effets cutanés/immunologiques et hépatiques ;
- les réactions hépatiques sont en majorité cytolytiques et sont souvent associées à la présence d'un ictère.

Au vu de ces données, la *Commission* a estimé que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alvérine et de siméticone (Météospasmyl® et génériques) reste favorable dans l'indication « Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme », sous réserve que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces spécialités soit modifié ainsi que les rubriques équivalentes de la notice et notamment par :

- la modification de la posologie d'1 capsule 3 fois par jour au début des repas ;
- l'ajout de la mise en garde « Fonction hépatique : Des augmentations des ALAT et ASAT > à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par alvérine/siméticone. Ces augmentations peuvent être associées à une élévation concomitante de la bilirubine sérique totale (voir rubrique 4.8). En cas d'augmentation des aminotransférases hépatiques > 3 fois la LSN et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient d'arrêter le traitement par alvérine/siméticone » ;
- l'ajout d'effets indésirables tels que céphalée (Fréquence indéterminée), nausées (Fréquence indéterminée) ou augmentation des transaminases, phosphatase alcaline, bilirubine (Fréquence indéterminée) ;
- l'ajout à la rubrique 4.9. (surdosage) de la mention : « Des cas de vertiges ont été rapportés lors de prises à une posologie supérieure à celle recommandée ».

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.