

Séance n°9
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfices et les risques
des produits de santé

Compte rendu de la séance du 5 mars 2019

Membres de la Commission présents :

Francis ABRAMOVICI
Pierre AMBROSI
Joël ANCELLIN
Sylvain BOUQUET
Pascale DUGAST
Annie-Pierre JONVILLE-BERA
Véronique OLIVIER
Catherine SGRO
Nathalie TEINTURIER

Membres de la Commission absents ou excusés :

Catherine DUMARTIN
Lise DURANTEAU
Agnès FOURNIER
Antoine PARIENTE
Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Estelle POINTAUX
Claude SICHEL
Philippe TRACOL

Membre démissionnaire :

Bernard GLATT

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Pascal EMPEREUR-BISSONNET, Directeur adjoint de la surveillance (SURV)

Secrétariat de la Commission [ANSM – Direction déléguée aux ressources, pôle Secrétariat des Instances (SD)] :

Marie-Lise MIGUERES, responsable du pôle
Emilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Eliane BEHANZIN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO), équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie, évaluatrice clinique
Badis BENZAAD, Direction CARDIO, chef d'équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie
Emilie BRETON, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques (ONCOH), équipe produits oncologie solide
Ghania CHAMOUNI, Centre de pilotage de la stratégie européenne, représentante France au PRAC

Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO), Chef d'équipe produits neurologie, psychiatrie, anesthésie et médicaments de l'addiction à l'alcool (SYNAPS)
Marika DOUCET, Direction NEURO- DP SYNAPS, évaluatrice clinique
Céline DRUET, Directrice adjointe Direction DP CARDIO
Vincent GAZIN, Ancien chef d'équipe produits Oncologie solide – DP ONCOH
Adrien INOUBLI, Centre de pilotage de la stratégie européenne, représentant France suppléant au PRAC
Carole LE SAULNIER, Directrice des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)

Participants de l'ANSM :

Malak ABOU TAAM, Direction de la surveillance, Pôle sécurisation, évaluatrice
Françoise GOEBEL, Direction CARDIO, équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie, évaluatrice pharmacovigilance
Glenn LASTENNET, Centre de pilotage de la stratégie européenne, représentant France au CMDh, évaluateur scientifique
Véronique TONNAY, Direction de la SURV, Pôle sécurisation, évaluatrice

Intervenante externe en séance :

Docteur Amina TALEB, oncologue au sein du Groupe Hospitalier Sud Ile-de-France, pour le dossier relatif à la spécialité Estracyt 140 mg, gélule (estramustine phosphate)

Intervenants externes en audioconférence :

Docteur Dominique KOWALSKI, responsable du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Brest, pour le dossier relatif à la spécialité Estracyt 140 mg, gélule (estramustine phosphate)
Docteur Laurence LAGARCE, membre du CRPV d'Angers, pour le dossier relatif à la spécialité Lumirelax

Intervenants externes en visioconférence :

Docteur Marine AUFFRET, membre du Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, pour le dossier relatif à la spécialité Stresam gélule (chlorhydrate d'étifoxine)
Docteur Thierry VIAL, responsable du Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, pour le dossier relatif à la spécialité Stresam gélule (chlorhydrate d'étifoxine)

Autres participants externes :

Nicolas CHOLLET, société 3.0 Production
Alba GARCIA, société 3.0 Production
Adeline JOUAN, société Codexa, rédactrice

Ordre du jour réalisé

1	RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE COMITE POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE (PRAC) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) LORS DES REUNIONS DE JUIN 2018 A FEVRIER 2019 (INFORMATION)	4
1.1	Arbitrage : Révision du risque d'erreur médicamenteuse des produits à base de méthotrexate	4
1.2	Autres arbitrages et actualités relatives au PRAC	5
2	PRESENTATION DE LA REFORME DES INSTANCES CONSULTATIVES DE L'ANSM	5
3	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	7
4	DOSSIERS THEMATIQUES	7
4.1	Révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de santé	7
4.1.1	Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Lumirelax (avis)	7
4.1.2	Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Stresam gélule (chlorhydrate d'étifoxine) (Avis)	12
4.1.3	Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Estracyt 140 mg, gélule (estramustine phosphate) (Avis)	15
5	QUESTIONS DIVERSES	19

Monsieur Pierre AMBROSI, président, ouvre la séance à 13 heures 16.

Le quorum est atteint avec 9 membres présents (arrivée de Francis ABRAMOVICI au cours du point 1.1).

1 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 de juin 2018 à février 2019 (information)

1.1 Arbitrage : Révision du risque d'erreur médicamenteuse des produits à base de méthotrexate

Ghania CHAMOUNI rappelle que le méthotrexate est indiqué en oncologie ainsi que dans de nombreuses pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis. Selon les indications, il peut être administré hebdomadairement ou quotidiennement, ce qui expose les patients à un risque d'erreurs médicamenteuses. De nombreux cas de prise d'une dose quotidienne au lieu d'une dose hebdomadaire ont ainsi été notifiés, avec des conséquences graves voire fatales. Ce risque est connu depuis plusieurs années, et la France a mis en place de nombreuses mesures de réduction des risques (MRR). Des cas de surdosage restent néanmoins signalés à la cellule Erreurs médicamenteuses.

À l'issue des discussions s'étant tenues au PRAC dans le cadre d'un PSUR (*Periodic safety update report*) en avril 2018, un arbitrage de sécurité a été déclenché par l'Espagne, qui observe elle aussi un taux très élevé de notifications d'erreurs médicamenteuses. L'Espagne a ainsi demandé une analyse des causes, ainsi qu'un renforcement et une harmonisation des MRR en Europe.

Les rapporteurs (Croatie et Allemagne) ont collecté de nombreuses informations auprès des titulaires d'Autorisations de mise sur le marché (AMM) et des génériqueurs sur les cas d'erreurs médicamenteuses, mais également sur les notices, les plans de gestion de risque (PGR) et les conditionnements des produits. L'analyse de ces données est en cours. Un premier retour met en avant quelques propositions, qui restent cependant embryonnaires, des précisions ayant été demandées aux détenteurs d'AMM. Une réunion des parties prenantes (patients, associations, représentants des professionnels de santé, spécialistes des erreurs médicamenteuses), s'est déroulée le 26 février 2019.

Pour l'heure, les mesures discutées au PRAC incluent :

- la suppression des flacons ;
- le renforcement de l'information sur le conditionnement extérieur, avec une information de type calendrier, qui existe déjà en France ;
- l'affichage de messages clairs d'alerte sur les *blisters* ;
- la division des doses ;
- la mise en place de documents éducationnels et d'études mesurant leur efficacité.

Francis ABRAMOVICI rejoint la séance.

Ghania CHAMOUNI annonce que la prochaine discussion se tiendra la semaine suivante. Les rapporteurs y feront part des conclusions de la réunion des parties prenantes.

Pascale DUGAST souhaiterait connaître la répartition entre les erreurs survenant en médecine de ville et à l'hôpital. L'expérience des pharmaciens montre en effet le caractère problématique de la prescription informatique de ce type de médicament, en lien avec le menu déroulant des logiciels utilisés.

Ghania CHAMOUNI confirme que les MRR couvrent toutes les étapes de délivrance et de prescription. Le problème des logiciels a effectivement été abordé, le PRAC ayant fait appel aux spécialistes proposant ces logiciels pour étudier la possibilité de mettre en place des verrous afin d'éviter ces erreurs.

Adrien INOUBLI confirme que les rapporteurs ont mené une analyse des risques large qui a bien mis en évidence l'existence de facteurs de risque à toutes les étapes de prescription, de délivrance et d'administration du méthotrexate. Les MRR proposées visent toutes ces étapes. S'agissant des éditeurs de logiciels, il rappelle qu'ils ne sont pas directement réglementés par l'ANSM ou l'EMA. En revanche, cette dernière a organisé une réunion impliquant l'ensemble des parties prenantes, y compris des éditeurs de logiciels, afin d'identifier des pistes permettant d'éviter ces erreurs.

Nathalie TEINTURIER propose de concevoir des conditionnements limités à la durée d'un traitement d'un mois, avec une indication claire que les comprimés doivent être pris hebdomadairement. Ce conditionnement pourrait s'accompagner d'un renouvellement mensuel.

Catherine SGRO demande s'il serait possible d'envisager un méthotrexate do et un méthotrexate co.

Ghania CHAMOUNI confirme que ces deux suggestions font partie de la dernière liste de questions transmises aux titulaires d'AMM. Elles seront donc discutées en avril.

Au regard de la variété des posologies et des présentations, une dispensation mensuelle créerait néanmoins des difficultés pour les pharmacies, qui devraient délivrer une vingtaine de méthotrexates différents. Il n'est pas certain que tous les pharmaciens soient prêts à se conformer à une telle solution, notamment dans les pays où ils ne pourront pas proposer tout le panel existant.

La dénomination des produits fait quant à elle l'objet d'une discussion interne à l'EMA (au département juridique) pour savoir jusqu'à quel point il est possible d'imposer réglementairement les mentions Co ou Do.

Nathalie TEINTURIER relève que toutes les pharmacies ne proposent pas l'ensemble des spécialités présentes sur le marché, ce qui n'empêche pas les officines, en France, de répondre à la demande du patient en quelques heures.

Ghania CHAMOUNI en convient, et ce point a été discuté au PRAC, mais la difficulté soulevée est celle de la disponibilité de toutes les présentations même dans les espaces reculés de certains pays européens.

Pierre AMBROSI demande s'il ne relève pas des compétences de l'ANSM, et non de l'Europe, d'imposer un nom particulier à un médicament.

Ghania CHAMOUNI répond que si une mesure européenne est décidée dans le cadre de l'arbitrage, elle s'appliquera. Les États conserveront la possibilité d'adapter ou de renforcer ces mesures.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA relève que ce médicament a une marge thérapeutique étroite, toute erreur pouvant provoquer des aplasies et des hospitalisations longues. Or, des erreurs peuvent survenir à toutes les étapes du circuit. De nombreuses interactions médicamenteuses peuvent également intervenir. Elle demande donc s'il serait possible d'imaginer un conditionnement faisant clairement apparaître la dangerosité de ce produit, qui est extrêmement banalisé.

Catherine SGRO ajoute que cette problématique dure depuis de très nombreuses années.

Adrien INOUBLI répond que ce constat d'échec de l'ensemble des mesures prises au niveau national a conduit au lancement d'un arbitrage européen. La France pourra effectivement prendre des mesures additionnelles par rapport à celles qui auront été définies dans le cadre de l'arbitrage.

1.2 Autres arbitrages et actualités relatives au PRAC

Adrien INOUBLI a présenté le contexte et les conclusions des procédures d'arbitrages relatives aux médicaments à base d'hydroxéthylamidon (HES) conclue en 2018 et aux médicaments contenant du fenspiride conclue en mai 2019.

Un résumé des principales problématiques actuelles du PRAC a également été présenté.

Carole LE SAULNIER rejoint la séance.

Ghania CHAMOUNI et Adrien INOUBLI quittent la séance.

2 Présentation de la réforme des instances consultatives de l'ANSM

Carole LE SAULNIER explique que les mandats des membres des Commissions et de certains groupes de travail arrivent à échéance en 2019, ce qui a conduit l'ANSM à s'interroger sur le fonctionnement de ces instances.

Les Commissions ont été créées en mars 2016, pour trois ans. Leur fonctionnement est régi par un règlement intérieur, et les exigences de déontologie et de transparence afférentes sont régies par le Code de la Santé publique. Ces instances rendent au Directeur général des avis facultatifs.

Les autres instances consultatives incluent 23 groupes de travail, 4 comités techniques relatifs aux réseaux de vigilance, 4 comités français de la pharmacopée ainsi que des Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST), qui sont réunis sur des sujets spécifiques. Les groupes de travail se réunissent avec une fréquence variable. Une réflexion a donc porté sur la pertinence du maintien de certains d'entre eux. En revanche, une trentaine de CSST se sont tenus en trois ans, ce qui suggère que ce modèle apporte satisfaction.

Le bilan global du fonctionnement de ces instances est positif. Leur fonctionnement a notamment acquis une réelle transparence. Pour autant, des axes d'améliorations ont été identifiés, particulièrement s'agissant de leur composition, qui n'apparaît pas toujours adaptée aux sujets traités. Les missions de ces instances sont en outre parfois mal comprises, notamment l'articulation entre des groupes de travail très techniques et les Commissions au rôle davantage transversal. La temporalité des réunions des Commissions n'est par ailleurs pas adaptée à certains sujets, comme les essais cliniques.

Elle rappelle également que les associations de patients et d'usagers ne sont pas, actuellement, présentes au sein des groupes de travail. L'ANSM souhaite les associer plus largement, et développer les auditions publiques. Le rapport de la mission d'information sur le médicament propose quant à lui des mesures en faveur d'une meilleure communication sur les produits de santé, en lien avec la cellule Vigimédicament de l'Agence.

Enfin, le mandat des membres du Conseil scientifique est arrivé à échéance à l'automne 2018. Ses membres ont regretté que cette instance ne joue pas un rôle plus transversal et stratégique.

Ces éléments ont conduit l'ANSM à proposer une nouvelle organisation des instances, dans laquelle les groupes de travail et les Commissions seraient fusionnés au sein de Comités scientifiques permanents, par opposition aux CSST, qui seraient maintenus. Un Comité d'information et de communication sur les produits de santé serait créé, et le Conseil scientifique se verrait accorder une place plus stratégique. Tous les Comités intégreraient des associations de patients ou d'usagers du système de santé agréées.

Le nombre d'instances serait ainsi ramené de 31 à 16. Les Comités scientifiques permanents seront nommés pour quatre ans. Certains seront transversaux. Les réseaux de vigilance resteraient représentés, tout comme le Comité des Stupéfiants et Psychotropes. Ces Comités rendront toujours des avis facultatifs. Les associations de patients ou d'usagers disposeront d'un ou deux sièges, en fonction de la taille de chaque instance.

La réforme a été approuvée par le Conseil d'administration et le Conseil scientifique de l'ANSM. L'appel à candidatures commun aux associations de patients et aux experts a été lancé la semaine précédente, y compris à l'intention d'experts en sciences sociales et humaines. La réforme entrerait en application au plus tard à la fin du mois de juin, les mandats des membres actuels des instances étant prorogés jusqu'à cette date. La mise en œuvre de la nouvelle organisation interviendrait à la rentrée de septembre.

Pierre AMBROSI n'est pas surpris de l'évolution de la Commission d'Évaluation initiale ni de celle de la Commission de Suivi, compte tenu de la part croissante prise par l'Europe dans leurs décisions. Une place incompressible reste cependant à des décisions nationales, pour lesquelles il importe de consulter des experts nationaux de tous horizons, sans spécialiser excessivement cette expertise. Il souligne également la nécessité d'élaborer des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) beaucoup plus nombreuses qu'à l'heure actuelle, notamment à l'hôpital, où les praticiens utilisent au quotidien des médicaments dans des indications non prévues dans les autorisations de mise sur le marché (AMM).

Catherine SGRO remarque que la Commission mixte sur les marques ombrelles n'apparaît pas dans le bilan des réunions des Commissions, alors que ce moment lui avait semblé particulièrement utile. Elle demande dans quel type d'instance ces sujets seront abordés.

Carole LE SAULNIER explique que la séance sur les marques ombrelles réunissait tous les membres des Commissions initiale et de suivi, et ne constituait donc pas réellement une Commission mixte. Elle confirme cependant que cette réunion a présenté un grand intérêt pour l'ANSM, qui a formulé des recommandations relatives à l'étiquetage et aux marques ombrelles. La plupart des fabricants se sont approprié ces recommandations, mais elles sont parues trop tardivement pour entrer en application dès l'hiver 2018 pour les médicaments de la sphère ORL. Les manifestations concrètes des recommandations seront donc visibles à l'hiver prochain, même si un recours de l'Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable (AFIPA) reste en cours.

Ces questions seront, à l'avenir, traitées au sein du Comité sécurisation de l'utilisation des médicaments. Plusieurs comités pourront par ailleurs se réunir de façon conjointe pour traiter certains sujets.

Pascale DUGAST remarque que la Commission d'évaluation initiale a traité de nombreuses demandes d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU). Elle demande si la répartition de ces ATU par groupe de molécules est connue.

Carole LE SAULNIER répond que ce calcul précis n'a pas été effectué. Elle suppose cependant que les ATU ont concerné, en premier lieu, l'oncologie.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA regrette l'absence des pharmacologues parmi les experts sollicités dans l'appel à candidatures.

Carole LE SAULNIER quitte la séance.

3 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Aucune situation de conflits d'intérêts n'a été retenue ou déclarée en séance concernant les membres de la Commission.

Aucune situation de conflits d'intérêts n'a été retenue ou déclarée en séance concernant les experts externes intervenant en séance.

4 Dossiers thématiques

4.1 Révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de santé

4.1.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Lumirelax (avis)

UN EVALUATEUR et Badis BENSAD rejoignent la séance.

Le Docteur Laurence LAGARCE, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Angers, rejoint la séance en audioconférence.

Badis BENSAD rappelle que le méthocarbamol est un myorelaxant d'action centrale, analogue de la méphénésine.

Le méthocarbamol se présente sous deux formes :

- le Lumirelax 500 mg comprimé, qui dispose d'une AMM depuis 1996 et se trouvait sur le marché sous le régime de visa depuis 1976 : ce produit, commercialisé dans d'autres pays européens, est indiqué dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie. Il est réservé à l'enfant de plus de quinze ans et à l'adulte ;
- le Lumirelax 10 % crème est indiqué pour le traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire.

Ces deux spécialités ne sont pas prises en charge par la Sécurité sociale. La Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a conclu, en 2011 à un service médical rendu (SMR) insuffisant de la forme orale. Enfin, le Lumirelax comprimé est inscrit sur liste II, alors que la crème n'est pas listée.

Les données de ventes font apparaître un premier pic entre 1995 à 1999, probablement en raison du passage du statut visa au statut AMM, puis un pic en 2011, en lien avec le changement de titulaire de l'AMM. L'arrêt de la commercialisation du Myolastan en janvier 2012 a également joué un rôle.

Une première révision du rapport bénéfice/risque est intervenue en 2012, dans le cadre du plan global de la révision bénéfice/risque des spécialités mises sur le marché avant 2005. Cette réévaluation a conclu en faveur d'une modification du Résumé des caractéristiques du produit (RCP), un ajout des effets indésirables de type hypersensibilité apparaissant nécessaire.

En 2018, il a été demandé de revoir les données portant sur la période 2012-2018.

UN EVALUATEUR, indique que, s'agissant de la voie orale, les données d'efficacité fournies par le laboratoire sont anciennes, et donc pas toujours conformes aux exigences méthodologiques actuelles. Trois études *versus* placebo ont néanmoins été retenues, leurs critères d'inclusion se rapprochant des indications actuelles de la spécialité. Les patients inclus souffraient de troubles musculaires traumatiques ou inflammatoires et de spasmes musculaires dorsaux ou cervicaux. Les posologies administrées dans les essais atteignaient toutefois 6 g/j, contre 3g/j dans l'AMM, pour un traitement de 6 ou 7 jours. Les critères d'évaluation portaient sur les spasmes musculaires, la douleur, la motricité, l'activité et le jugement global du patient. Les résultats mettent en avant une efficacité accrue du méthocarbamol par rapport au placebo, avec une assez bonne tolérance, malgré des effets indésirables de type nausées, vertiges et fatigue.

La recherche bibliographique recense 300 publications. Deux publications allemandes ont été retenues, concluant à l'efficacité du méthocarbamol dans les lombalgies :

- la première, une étude prospective de 2012, réanalysée en 2015, portait sur 202 patients et concluait à l'efficacité du méthocarbamol versus placebo, avec une bonne tolérance ;
- la seconde, publiée en 2017, est une étude rétrospective de données recueillies en 2015 sur 250 patients ayant reçu le méthocarbamol pendant quatre semaines : elle conclut à une amélioration des symptômes.

Les alternatives françaises au Lumirelax comprimé sont principalement des traitements antalgiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et d'autres myorelaxants, comme le Coltramyl, dont l'administration est limitée à sept jours, et le Decontractyl, dont le retrait définitif de l'AMM est en cours.

Sylvain BOUQUET ajoute qu'en pratique, le diazépam est prescrit à toute personne se présentant aux urgences pour un mal de dos.

L'EVALUATEUR indique ensuite que, s'agissant de la voie topique, aucune donnée d'efficacité n'est disponible. Les alternatives disponibles en France sont le Decontractyl baume et le Srilane, qui est indiqué dans le traitement local d'appoint de la lombalgie aiguë et de la douleur en traumatologie bénigne.

Laurence LAGARCE explique que la première analyse de sécurité, réalisée en 2012 sur 80 cas, faisait principalement ressortir des effets cutanés, avec quelques cas de réactions sévères, dont deux syndromes de Stevens-Johnson (impliquant toutefois plusieurs médicaments suspects). Plusieurs cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes avaient également été observés, avec des chocs anaphylactiques et des œdèmes de Quincke, ce qui avait conduit à modifier le RCP. Un cas de convulsion chez un jeune patient ayant consommé du Lumirelax avec de l'alcool avait été répertorié.

L'analyse de 2018 a reposé sur les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV sur la période allant du 25/04/12 au 02/07/18), des laboratoires sur la période du 01/01/12 au 31/05/18 et de la littérature, ainsi que les informations contenues dans Vigibase. La BNPV recensait 101 cas, dont 79 cas pour lesquels le méthocarbamol était classé comme médicament suspect, 68 étaient des cas d'effets indésirables, dont 28 cas graves. Dans les cas d'effet indésirable, le méthocarbamol était administré par voie orale dans 61 cas, un seul cas impliquant la forme topique. Ces cas correspondaient à 142 effets indésirables, dont 56 graves, incluant 33 effets indésirables graves inattendus. Ces derniers ne font pas émerger de nouveau signal de sécurité, mais restent difficiles à interpréter, ce médicament n'étant pas prescrit seul, mais administré avec des AINS ou des antalgiques.

Les effets non graves inattendus ne suggèrent pas non plus de nouveau signal de sécurité. Un cas d'élévation de la glycémie a été rapporté chez un patient diabétique, avec une chronologie très évocatrice, ainsi qu'un cas d'élévation des CPK. Six cas de troubles psychiatriques ont également été rapportés. Un cas de convulsion après prise de 2 comprimés de Lumirelax sans autre facteur favorisant est rapporté chez un patient épileptique bien stabilisé depuis plusieurs années.

Un patient (jeune adulte) sans antécédents est par ailleurs décédé d'un arrêt cardio-respiratoire au lendemain de la prise de méthocarbamol pour des douleurs cervicales. Aucune autopsie n'ayant été réalisée, l'imputabilité du médicament reste faible.

La BNPV mentionne un cas d'addictovigilance, avec des convulsions rapportées chez une patiente, qui abusait cependant d'antalgiques et consommait du cannabis. De la même façon, 9 cas de surdosages ont été signalés, mais s'inscrivaient dans des contextes de poly-intoxications médicamenteuses. Un cas d'erreur médicamenteuse, à savoir des douleurs épigastriques après la prise de huit comprimés de Lumirelax et de trois grammes de paracétamol en quatre heures a été observé.

Les données issues du laboratoire font état de 39 cas, dont 30 cas non graves, impliquant la forme orale. Ces cas incluaient 8 doublons avec la BNPV, 12 cas sans effets indésirables et 1 intoxication médicamenteuse volontaire. Aucun signal de sécurité n'en émerge. Un décès a été rapporté, pour une patiente ayant consommé différents AINS et myorelaxants pendant plusieurs mois, l'imputabilité du méthocarbamol restant donc très faible. Plusieurs effets inattendus ont été observés, dont certains compatibles avec une hypersensibilité, mais ils ne mettent pas en avant de nouveau signal de sécurité.

Les données de Vigibase, qui ne permettent pas d'analyser finement la chronologie des cas ni les modes d'administration, recensent 1 440 cas, dont 395 graves, entre le 01/01/12 et le 31/05/18. Les effets les plus représentés incluent les affections du système nerveux central, les troubles gastro-intestinaux, les troubles généraux, les affections cutanées et les troubles psychiatriques, notamment 8 cas de syncopes, 6 cas de bradycardie, 17 cas d'hypotension, 19 cas de confusion, et 14 cas de convulsions, associant généralement d'autres médicaments.

Les données de la littérature incluent un cas d'exanthème avec un test de provocation positif, et un cas de tachycardie sinusale après stimulation transcrânienne et prise de paracétamol et de méthocarbamol. Le potentiel d'abus est mentionné dans une publication reprenant deux études anciennes. Les critères de Beers ont été mis à jour dans une publication de 2015, qui recommandait d'éviter le médicament chez les sujets âgés en raison d'une mauvaise tolérance, du risque de sédation et d'une augmentation du risque de fracture. Une publication américaine de 2010 mentionnait également une augmentation du risque de fracture.

Laurence Lagarce a par ailleurs été interpellée par le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Robaxin, une spécialité commercialisée à l'étranger, qui mentionne de nombreux effets indésirables ne figurant pas dans le RCP du Lumirelax, notamment un risque de bradycardie, hypotension, syncope et convulsions. Les données disponibles semblent cependant insuffisantes pour intégrer tous ces effets indésirables au RCP du Lumirelax. La mesure de l'imputabilité du méthocarbamol est en outre compliquée par les co-prescriptions.

Aucun signal de sécurité ne ressort pour le Lumirelax crème. S'agissant de la forme comprimé, il convient de conserver en mémoire la possibilité d'effets cutanés, de réactions anaphylactiques parfois sévères, ou d'effets centraux (ce médicament possédant une fonction carbamate et passant dans le liquide céphalo-rachidien).

Pierre AMBROSI en déduit que ce médicament est rarement, à lui seul, à l'origine d'effets indésirables graves. Son profil de sécurité ne semble donc pas inquiétant. Le produit se présente en outre sous deux formes, avec des niveaux de preuve et des profils de sécurité très différents. Le mode d'action de la forme crème, pour un médicament d'action centrale, pose notamment question.

Francis ABRAMOVICI constate que la forme crème est autorisée pour l'enfant à partir de sept ans, alors que la plupart des autres topiques, comme les AINS, sont désormais contre-indiqués avant 15 ans en l'absence d'étude chez l'enfant.

L'EVALUATEUR ne dispose pas d'éléments expliquant cette situation.

Catherine SGRO juge cette question extrêmement importante, le produit passant très bien la barrière de la peau chez l'enfant et étant susceptible d'avoir des effets centraux. Elle demande par ailleurs si une exclusion du Lumirelax du marché contribuerait à augmenter l'utilisation du diazépam.

Badis BENSAAD estime que cette répercussion paraît probable, sans certitude toutefois. La conclusion de l'ANSM, qui juge le profil bénéfice/risque inchangé, s'explique justement par l'absence d'alternatives et les reports probables vers d'autres spécialités.

Catherine SGRO souhaite savoir si la Commission peut demander une étude sur le mésusage du diazépam.

Céline DRUET confirme que l'ANSM peut demander au laboratoire de mener une analyse de risque et de proposer des mesures de réduction des risques (MRR).

Véronique OLIVIER ajoute qu'il existe également un risque, en cas de retrait, que les patients fabriquent eux-mêmes leurs propres décontractants, en utilisant notamment des huiles essentielles mal dosées et contenant des terpènes.

Francis ABRAMOVICI estime que, dans ce type d'indications, envisager des alternatives non médicamenteuses serait utile pour élargir le débat et ne pas le limiter aux reports d'un médicament à l'autre. Il rappelle que le recours aux médicaments est quatre fois plus important en France que dans les pays nordiques, et que les problèmes de contractures musculaires sont largement liés à des problèmes de tensions, psychologiques, de travail, etc.

Céline DRUET en convient, mais souligne que ces réflexions relèvent davantage de la Haute autorité de santé (HAS).

Annie-Pierre JONVILLE-BERA s'étonne que le RCP ne mentionne pas l'hépatotoxicité du produit, alors que le rapport de pharmacovigilance fait ressortir plusieurs cas d'atteintes hépatiques. Elle rappelle d'ailleurs que la « jaunisse » ne constitue pas un terme médical précis. Elle demande si dans les données animales une hépatotoxicité a été retrouvée.

Laurence LAGARCE répond que les données animales ne mettent pas en évidence une hépatotoxicité forte. De la même façon, les cas de la BNPV incluent quelques cas d'atteintes hépatiques modérées, mais ces derniers impliquaient systématiquement d'autres médicaments, comme des opiacés ou des AINS, ce qui ne permet pas de conclure. L'analyse de la littérature n'a pas non plus mis en avant d'éléments concluants.

Sylvain BOUQUET S'agissant de la question du report, relève que les patients s'interrogent désormais davantage sur le rapport bénéfice/risque des médicaments qui leur sont proposés, et envisagent des solutions non médicamenteuses. Une éventuelle conclusion de la Commission sur la dangerosité de ce médicament n'aboutira donc probablement pas à un report complet sur une autre molécule.

Pascale DUGAST rappelle que la Commission avait conclu à un rapport bénéfice/risque négatif pour le Decontractyl. Ce produit reste pourtant sur le marché.

Céline DRUET explique que le produit est en cours de retrait et ne devrait plus être disponible sur le marché d'ici juin 2019¹. Le retrait effectif a été retardé par la procédure contradictoire avec les laboratoires et la discussion s'étant tenue avec les professionnels de santé sur les reports possibles.

¹ <https://www.ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-AMM/Decision-du-20-06-2019-portant-retrait-d-AMM-DECONTRACTYL-500-mg-comprime-enrobe-et-DECONTRACTYL-BAUME-pommade>

Catherine SGRO regrette que, lorsqu'ils examinent le rapport bénéfice/risque d'un produit, les membres de la Commission ne disposent pas d'une vision panoramique des différents médicaments de la classe concernée.

Badis BENSAD précise que les évaluateurs se sont astreints à réaliser leur évaluation en parallèle avec celle du Decontractyl, pour analyser la similarité entre les deux molécules. Il en résulte que la problématique d'addictovigilance ne se pose pas pour le Lumirelax, ce qui a orienté la conclusion des évaluateurs.

Laurence LAGARCE quitte l'audioconférence.

Francis ABRAMOVICI remarque que les trois études d'efficacité présentées ne sont pas conformes aux exigences actuelles. Parmi les deux autres études citées, l'une est rétrospective, tandis que l'autre se limite à 250 cas, ce qui ne fournit pas une indication suffisante en termes de données d'efficacité.

L'EVALUATEUR assure que de très nombreuses études récentes ont été menées. Elle a simplement sélectionné deux études qui lui semblaient méthodologiquement bien construites.

Francis ABRAMOVICI relève qu'un niveau de preuve satisfaisant aurait nécessité une analyse exhaustive de ces études, et une synthèse de cette analyse.

Pascale DUGAST craint un report du Lumirelax vers les carbamates, en usage récréatif.

Badis BENSAD observe que ce médicament est toutefois listé, contrairement au Decontractyl, qui est librement accessible. Le risque de report et de mésusage devrait donc être davantage contrôlé.

Catherine SGRO en déduit que la comparaison entre les deux produits suggérerait que le Lumirelax s'avérerait plus acceptable que le Decontractyl, et constituerait le dernier décontracturant disponible avant le passage aux AINS ou aux benzodiazépines.

Pierre AMBROSI estime que, si ce médicament est systématiquement associé à des antalgiques, probablement sa suppression ne modifiera pas la prise en charge actuelle des patients.

Sylvain BOUQUET souligne que l'enjeu réel consistera, en cas de suppression, à éviter les reports, par exemple sur le diazépam ou sur le Versatis. La Sécurité sociale mène d'ailleurs un travail important sur le mal de dos, la rééducation et les moyens de prévention de la récurrence. L'éventuel retrait du marché du Lumirelax devrait donc être associé à une démarche globale.

Pascale DUGAST remarque que les différents médicaments évoqués n'agissent pas selon les mêmes mécanismes. La prise en charge des patients passe par la conjonction de plusieurs cibles d'action. En l'absence d'informations complémentaires, il semblerait gênant de bloquer totalement l'accès à des myorelaxants.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA note que certaines lombalgies se caractérisent par une véritable contracture musculaire, pour laquelle les benzodiazépines présentent un réel intérêt. Elle se demande donc pourquoi aucune benzodiazépine ne dispose de l'AMM, à faibles doses, dans le traitement de certaines lombalgies aiguës. Elle demande si la Commission de la transparence de l'HAS a révisé l'ASMR du Lumirelax au vu des nouveaux essais réalisés.

L'EVALUATEUR répond par la négative.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA n'est pas convaincue par la qualité de ces études récentes. Il lui semble donc difficile de trouver un bénéfice à ce médicament.

Céline DRUET convient que le Lumirelax est probablement surutilisé au regard des alternatives non médicamenteuses. La question qui se pose consiste cependant à savoir s'il ne présente pas un intérêt pour certaines catégories de patients.

Francis ABRAMOVICI confirme que les médecins, dans leur formation, ne disposent pas de nombreuses alternatives aux médicaments. Pour pratiquer l'hypnose, il assure pourtant que le caractère myorelaxant d'une conversation hypnotique est réel, avec d'ailleurs des niveaux de preuve non négligeables.

Pierre AMBROSI procède à un tour de table afin de recueillir l'avis de chaque membre de la Commission sur le rapport bénéfice/risque du Lumirelax.

Francis ABRAMOVICI explique ne pas être convaincu du bénéfice du médicament. Même si le risque semble minime, les quelques signaux mis en évidence, par exemple concernant les épilepsies, justifient un vote contre le maintien du médicament.

Sylvain BOUQUET se positionne également contre le maintien du produit, plusieurs alternatives non médicamenteuses présentant un rapport bénéfice/risque bien meilleur.

Dans le contexte de la suppression du Decontractyl, Pascale DUGAST juge important de conserver un médicament myorelaxant, et se prononcera donc pour un rapport bénéfice/risque positif.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA ne perçoit pas de bénéfice à ce médicament, et estime préférable de mettre en avant des alternatives non médicamenteuses.

Véronique OLIVIER abonde en ce sens, en insistant sur le fait que l'accompagnement du patient et son éducation à la santé s'inscriront dans le très long terme.

Catherine SGRO souhaiterait, *a minima*, que ce produit soit contre-indiqué chez l'enfant de moins de quinze ans. Malgré le bénéfice visiblement nul du médicament, la problématique des reports la conduit à voter en faveur de son maintien.

Nathalie TEINTURIER se prononce quant à elle contre le maintien du Lumirelax, les médecines douces et l'ostéopathie présentant clairement une meilleure efficacité. Elle s'associe par ailleurs à la remarque concernant la nécessité d'encadrer d'aromathérapie.

Joël ANCELLIN a été sensible au léger effet positif mis en évidence par les études contre placebo, pour peu de contre-indications. Il note également que le Lumirelax s'inscrit dans un ensemble de techniques de prises en charge, dont l'équilibre doit être assuré. Par ailleurs, il observe que le traitement de ces pathologies semble faire l'objet d'une évolution sociétale forte, menant progressivement vers des voies non médicamenteuses. En l'état actuel de la situation, il lui semble donc préférable de maintenir le *statu quo*.

Pierre AMBROSI s'associe à ces propos et met au vote le premier projet d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées, concernant la spécialité Lumirelax 500 mg comprimé, et notamment : un faible niveau de preuve de son efficacité et un risque faible
Considérant un report possible vers d'autres spécialités avec un risque plus important
Considérant l'existence d'alternatives non médicamenteuses,*

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Lumirelax 500 mg, comprimé est défavorable dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), par 4 voix pour un rapport bénéfice/risque favorable et 5 voix contre².

Le Président met au vote le second projet d'avis.

Vu le règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et notamment son article 12-4 alinéa 2 qui prévoit que le résultat des votes est acquis à la majorité des voix des membres présents (les abstentions, les votes blancs et les votes nuls sont comptabilisés), soit 5 voix (9 membres présents),

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Lumirelax 10% crème, et notamment l'absence d'effet indésirable signalé avec la forme crème et le faible niveau de preuve de son efficacité,
Considérant le risque potentiel neurologique central chez l'enfant de moins de 15 ans,
Concernant le rapport bénéfice/risque de la spécialité Lumirelax 10% crème (méthocarbamol) dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché, le résultat des votes de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé après en avoir délibéré, est le suivant : 1 voix pour un rapport bénéfice/risque favorable de la spécialité, 4 voix contre et 4 abstentions³.*

² Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST et Catherine SGRO

Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Sylvain BOUQUET, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER et Nathalie TEINTURIER

³ Voix pour : Pascale DUGAST

Voix contre : Francis ABRAMOVICI, Véronique OLIVIER, Catherine SGRO et Nathalie TEINTURIER

Abstentions : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET et Annie-Pierre JONVILLE-BERA

Catherine SGRO demande si la HAS projette de mener un travail sur la prise en charge des lombalgies, et, dans le cas contraire, si cette suggestion peut lui être faite.

Céline DRUET confirme que l'ANSM échange régulièrement avec la HAS, et lui fera d'ailleurs part de la décision de la Commission. En revanche, elle ne lui confie pas de missions.

Francis ABRAMOVICI précise que le Collège de la Médecine générale mène actuellement une action en régions sur les lombalgies, en insistant sur la nécessité de remettre le patient en mouvement.

Céline DRUET assure que les recommandations relatives à la lombalgie intègrent bien cette dimension.

L'EVALUATEUR, *Badis BENSAD et Céline DRUET quittent la séance.*

4.1.2 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Stresam gélule (chlorhydrate d'éétifoxine) (Avis)

Catherine DEGUINES et un évaluateur rejoignent la séance.

Les docteurs Thierry VIAL, responsable du Centre régional de pharmacovigilance de Lyon et Marine AUFFRET, membre du CRPV, rejoignent la séance en visioconférence.

UN EVALUATEUR rappelle que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Stresam gélule (chlorhydrate d'éétifoxine) a été réévalué en 2012, dans le cadre du programme de révision/réévaluation des médicaments dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) avait été octroyée avant 2005 puisque son AMM date de 1979. L'ANSM avait alors conclu à un rapport bénéfice/risque favorable, sous réserve d'un renforcement de l'information relative aux risques, et à la réalisation d'études supplémentaires par le laboratoire titulaire, incluant :

- une investigation des signaux d'interaction médicamenteuse avec les anticoagulants et les contraceptifs oraux ;
- une étude contre placebo et lorazépam dans l'indication « troubles de l'adaptation avec anxiété » ;
- une étude de dépendance *versus* benzodiazépines.

L'analyse des résultats de l'étude d'interaction *in vitro* n'a pas conduit à la demande d'études chez l'Homme. En revanche, les résultats de l'étude d'efficacité et de dépendance ont conduit l'ANSM à procéder à une réévaluation de la balance bénéfice/risque de la spécialité Stresam.

Ce produit, seule spécialité à base d'éétifoxine commercialisée en France, appartient à la classe des benzoxazines et module l'activité du récepteur GABA_A de façon directe et indirecte. Il est disponible sous forme de gélules de 50 mg, et est indiqué dans le traitement des manifestations psychosomatiques de l'anxiété, c'est-à-dire aux troubles de l'adaptation avec anxiété (d'après la classification actuelle du DSM-5). La posologie est de trois à quatre gélules par jour, pour une durée de traitement comprise entre quelques jours et quelques semaines. Cette spécialité est inscrite sur liste I, avec une prescription limitée à douze semaines.

Les ventes ont diminué de 15 % entre 2012 et 2017. Les boîtes sont très majoritairement vendues en officine et 93 % de celles remboursées, ont été prescrites par des médecins généralistes.

L'étude de la prescription médicale montre que 65 % des prescriptions mentionnaient une indication dans des troubles psychiatriques, avec seulement 1 % des prescriptions concernant spécifiquement les troubles de l'adaptation. Elle faisait apparaître une répartition homogène entre classes d'âge, une prescription plus importante chez les femmes, et une durée de traitement de sept à huit semaines, à raison de deux à trois gélules par jour.

L'étude AMETIS visait à évaluer l'efficacité de l'éétifoxine dans le traitement du trouble de l'adaptation avec anxiété. Il s'agit d'une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, groupes parallèles, contrôlée par placebo et comprenant un comparateur actif, le lorazépam. Les posologies d'éétifoxine et de lorazépam administrées pendant l'étude étaient conformes à celles figurant dans les RCP. L'objectif principal de l'étude était de démontrer, après 4 semaines de traitement, une diminution de l'anxiété évaluée par le score sur l'échelle d'Hamilton (HAM-A) plus importante chez les patients traités par éétifoxine que chez ceux recevant un placebo. Le critère d'évaluation principal était le score après 28 jours, ajusté sur sa valeur initiale (J1). Les résultats indiquent une amélioration clinique dans les 2 groupes traités. L'analyse statistique de ce critère ne met pas en évidence de différence significative entre l'éétifoxine et le placebo. La comparaison entre le groupe lorazépam et le groupe placebo fait elle aussi apparaître une amélioration du score HAM-A, sans différence significative entre les deux groupes.

Le laboratoire avait également défini des critères secondaires d'efficacité :

- pourcentage de patients répondeurs et en rémission à J28 puis J35 ;
- score HAM-A à J35 ;
- sous-scores somatiques et psychiques de l'anxiété ;
- scores sur les échelles CGI et SDS à J28 et J35.

Pour l'ensemble de ces critères, bien qu'une amélioration clinique ait été observée, aucune différence statistiquement significative n'est apparue entre les groupes étifoxine et placebo, ni entre les groupes lorazépam et placebo.

L'analyse du rebond d'anxiété ne met pas en évidence de rebond une semaine après l'arrêt du traitement pour l'étifoxine, contrairement au lorazépam.

La Commission de transparence de la HAS a considéré le SMR comme faible en 2007, 2011 et 2017. Les alternatives thérapeutiques sont d'ordre non-médicamenteux (mesures hygiéno-diététiques ou psychothérapie) et médicamenteux, avec la buspirone, l'hydroxyzine et les benzodiazépines.

Enfin, l'étude ETIZAL, réalisée en 2015 en double aveugle sans bras placebo avec l'alprazolam comme comparateur actif, se fondant sur des critères d'efficacité similaires à l'étude AMETIS, mettait également en évidence une amélioration des scores sur l'échelle HAM-A à J28 pour l'étifoxine comme pour l'alprazolam, avec 80,5 % de répondeurs dans le groupe étifoxine et 75,6% de répondeurs dans le groupe alprazolam à J35.

Les données de sécurité se fondent sur l'analyse du PSUR (2014-2017), les données de la BNPV (2013-2018), les données du réseau national d'addictovigilance en date du 24 janvier 2019, et les données de tolérance de l'étude AMETIS. Les données du réseau national d'addictovigilance mettent en avant, pour l'étifoxine, un potentiel d'abus et de dépendance non nul, mais moins important que celui des benzodiazépines. L'étude AMETIS suggère un risque de sevrage plus faible que celui du lorazépam, mais ne permet pas de conclure quant à l'effet d'une prise prolongée du traitement.

Thierry VIAL confirme que l'étifoxine a fait l'objet de deux enquêtes de pharmacovigilance. Celle de 2012 a conduit à l'ajout d'effets indésirables dans le résumé des caractéristiques disponibles (RCP), dont des manifestations dermatologiques sévères, des atteintes hépatiques, et des hémorragies menstruelles ayant justifié la demande d'une étude d'interactions avec les contraceptifs.

Les données étudiées portent sur la période 2013-2018, avec 310 cas étudiés. Le taux d'effets indésirables graves s'établit à 38 %. Quelques cas rapportent des effets indésirables chez des enfants, alors même que ce médicament ne devrait pas être utilisé dans cette classe d'âge. Aucun mésusage relatif aux doses ou aux indications ne ressort des notifications.

Le profil des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés est superposable à celui qui ressort des enquêtes précédentes. Les principaux effets indésirables étaient ainsi d'ordre :

- dermatologique/hypersensibilité : éruptions bénignes généralement non spécifiques, avec toutefois des cas sévères, parmi lesquels se distinguent des toxidermies graves telles que des DRESS syndromes, des pustuloses exanthématisées aiguës généralisées, ou des érythèmes polymorphes. Pour la moitié des douze cas sévères recensés, l'étifoxine était la seule cause identifiée ;
- hépatique, avec 29 effets indésirables, notamment des atteintes cytolytiques ou mixtes, généralement graves. Un cas d'hépatite fulminante d'interprétation difficile a été relevé ;
- métrorragique, avec 32 effets indésirables impliquant généralement une contraception hormonale, sans mention d'échec avéré de la contraception.

Les autres effets indésirables notables, déjà mentionnés dans la précédente enquête, incluent quatre cas de colites microscopiques, et trois hémorragies bénignes pouvant suggérer, avec les métrorragies, un effet de type ISRS. Il signale également des cas de baisse d'efficacité de la lévothyroxine, des AVK et de la méthadone, ainsi que deux malaises hypotoniques chez des nouveau-nés allaités. Les données des CRPV incluent quinze tentatives de suicide et cinq erreurs médicamenteuses, sans conséquences préoccupantes. L'analyse du PSUR du laboratoire Biocodex n'apporte pas d'éléments complémentaires.

Il souligne donc la persistance de certains risques, préalablement identifiés, mais présentant un potentiel de sévérité non négligeable. Le taux de notification augmente par rapport à la période d'étude précédente.

Pierre AMBROSI souhaite savoir si ce profil de tolérance semble meilleur que celui des comparateurs habituels, comme les IRS.

Thierry VIAL répond que le profil de sécurité du Stresam et celui des IRS sont probablement équivalents. Les IRS génèrent peu de toxidermies graves et ne sont que faiblement associés au risque d'atteinte hépatique, mais sont associés à d'autres effets indésirables, comme des hyponatrémies sévères ou des accidents

hémorragiques. La comparaison avec la sécurité des benzodiazépines, dont le profil est radicalement différent, est également difficile.

Pierre AMBROSI note que les événements indésirables rapportés semblent imprévisibles.

Thierry VIAL le confirme. Par rapport à l'enquête précédente, l'absence de réintroductions positives pour effets indésirables cutanés pourrait suggérer une prise de conscience des professionnels de santé quant aux effets possibles de l'étifoxine. Au-delà, les effets indésirables présentés ne sont nullement explicables par les propriétés pharmacologiques du médicament, ni, visiblement, par un mésusage éventuel. Ils relèvent probablement d'un mécanisme immunologique.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA s'inquiète particulièrement des toxidermies, de l'hépatotoxicité, et des métrorragies, qui suggèrent un effet inducteur enzymatique, et des interactions. Elle souhaite obtenir des précisions sur l'étude du laboratoire qui conclut à l'absence de problèmes d'interactions.

L'EVALUATEUR répond que les études d'interaction ont été menées *in vitro*. Leurs résultats n'ont pas conduit l'ANSM à demander que des études soient menées chez l'Homme.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA remarque néanmoins que des dizaines de cas de métrorragie ont été recensés et qu'il conviendrait de les expliquer.

Pascale DUGAST rappelle que la présente Commission avait déjà insisté sur cet aspect dès 2012.

Thierry VIAL confirme qu'il est inhabituel, pour une enquête d'addictovigilance portant sur environ 300 cas, d'inclure six cas évocateurs d'une perte d'efficacité médicamenteuse, d'autant que ces cas s'ajoutent à ceux qui avaient été observés lors de l'étude précédente. Le signal clinique semble donc réel.

Sylvain BOUQUET remarque que le Stresam intervient généralement en première ligne dans la stratégie thérapeutique. Il s'interroge sur le profil de risque de ce produit par rapport aux alternatives.

Thierry VIAL n'est pas en mesure de comparer les profils d'effets indésirables des benzodiazépines et de l'étifoxine. Il observe néanmoins que la pathologie visée ne nécessite pas, *a priori*, d'intervention médicamenteuse, les spécialités étudiées ne s'avérant pas plus efficaces qu'un placebo. Il demande d'ailleurs si la baisse des ventes d'étifoxine a donné lieu à un report vers les benzodiazépines.

Catherine DEGUINES indique que ces chiffres n'ont pas été étudiés précisément, même si la tendance globale est à une baisse des ventes de benzodiazépines.

Pierre AMBROSI relève que le résultat de l'étude AMETIS, qui démontre que la benzodiazépine ne fonctionne pas mieux que le Stresam ou un placebo, inclut, en plus du traitement médicamenteux, un suivi créant un effet psychothérapeutique, qui efface complètement l'intérêt de la benzodiazépine. L'étude suggère donc que, dans un contexte de prise en charge psychothérapeutique majeure, le médicament ne présente plus d'intérêt.

Francis ABRAMOVICI précise d'ailleurs que les psychiatres, dont les patients présentant généralement des pathologies plus graves que celles des médecins généralistes, utilisent généralement les benzodiazépines plutôt que l'étifoxine. En revanche, dans le traitement de l'anxiété généralisée, il doute fortement que ce traitement apporte un quelconque intérêt, au-delà de l'effet placebo. Il souligne en outre, que les benzodiazépines n'auront plus, à l'avenir, leur place en première intention en médecine de ville, en particulier pour traiter le stress au travail, qui devient un motif de consultation majeur, auquel la psychothérapie devrait constituer la réponse principale.

Pascale DUGAST s'enquiert du résultat de l'étude post AMM *versus* clobazam qui devait être menée.

L'EVALUATEUR répond que des études post-AMM avaient été effectuées et leurs résultats versés au dossier lors de la révision de la balance bénéfique/risque de 2012, mais ces études avaient été effectuées sans bras placebo, d'où la demande au laboratoire d'effectuer une étude *versus* placebo et *versus* comparateur.

Marine AUFFRET et Thierry VIAL quittent la visioconférence.

Francis ABRAMOVICI ajoute que l'échelle HAM-A a été conçue pour des raisons épidémiologiques, afin de valider de manière reproductible les effets des médicaments, et non pour juger de l'effet clinique ni de l'évolution de la pathologie du patient.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Stresam, gélule (étifoxine), et notamment l'absence de démonstration d'efficacité en comparaison au placebo et le risque d'effets indésirables rares, mais pouvant être graves (atteintes dermatologiques et hépatiques), 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 la spécialité Stresam (étifoxine), gélule est défavorable dans l'indication « trouble de l'adaptation avec anxiété », équivalente à celle actuelle de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) « manifestations psycho-somatiques de l'anxiété ».

Pascale DUGAST précise que son vote a été influencé par l'attitude du laboratoire, qui n'a pas répondu clairement à la question des interactions médicamenteuses.

Catherine DEGUINES et les évaluateurs quittent la séance.

4.1.3 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Estracyt 140 mg, gélule (estramustine phosphate) (Avis)

Le docteur Dominique KOWALSKI, responsable du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Brest, rejoint la séance en audioconférence.

Le docteur Amina TALEB, oncologue au groupe hospitalier Sud Ile-de-France, rejoint la séance.

un évaluateur et Vincent GAZIN rejoignent la séance.

Vincent GAZIN rappelle que la spécialité Estracyt dispose d'une AMM en France depuis 1979. Elle est indiquée dans le traitement des cancers prostatiques résistants à la castration, et ne doit pas être utilisée comme traitement de première intention. L'estramustine engendre, après métabolisation, un cycle toxique, avec une composante hormonale. Le médicament est inscrit sur liste I, et la Haute autorité de santé (HAS) a jugé son SMR important en 2016. Il est commercialisé par Pfizer dans 33 pays, dont 13 États européens. En France, il est commercialisé par le laboratoire Keocyt. Le nombre de patients exposés a chuté d'environ 10 000 à moins de 1 000 entre 2008 et 2018.

Le 18 septembre 2015, le rapport bénéfice/risque d'Estracyt a été jugé favorable par le groupe de révision, qui avait cependant pointé la nécessité d'améliorer le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour mentionner les altérations de la fonction hépatique. Une réévaluation avait alors été engagée.

D'après la révision de 2015, l'efficacité de l'estramustine en monothérapie en termes de taux de réponse dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration a été démontrée dans différents essais cliniques. Une disparition ou une régression des signes fonctionnels urinaires et une disparition ou une amélioration des douleurs métastatiques étaient constatées, sans qu'un bénéfice en termes de survie globale ou de qualité de vie soit démontré. Les études n'apportaient cependant pas de questionnaire de qualité de vie adéquat. En revanche, la régression des signes fonctionnels urinaires et l'amélioration des douleurs métastatiques peuvent être considérées comme participant de l'amélioration de la qualité de vie.

Les méta-analyses évaluant l'association docétaxel-estramustine rapportaient des résultats contradictoires concernant l'amélioration de la survie globale, mais des résultats concordants s'agissant de l'augmentation du risque thrombo-embolique.

Dans le cancer de la prostate localisé à haut risque, une étude a rapporté un bénéfice en termes de survie sans rechute.

Des essais restaient en cours dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et dans le cancer du sein.

Depuis 2015, des études ont porté sur l'Estracyt en monothérapie à faibles doses. Deux études ont notamment montré, au travers des critères de jugement PSA, une efficacité maintenue à plus faibles doses, (deux ou trois gélules par jour). Les études d'association avec le docétaxel et le paclitaxel étaient en revanche négatives.

Six études d'intérêt ont été menées entre 2015 et 2018, dont deux études en monothérapie faibles doses (Petrioli et Inoue) portant sur les indications de l'AMM. Les études de Rosenthal et Fujita concernaient le cancer de la prostate localisé à haut risque, en amont de l'indication, et ne montrent pas de bénéfice. Enfin, deux études en association mettent également en évidence des surrisques, pour une légère amélioration du bénéfice.

⁴ Contre : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Catherine SGRO et Nathalie TEINTURIER

La méta-analyse de 2018 permet de définir la place du traitement par estramustine dans la séquence des traitements classiquement utilisés dans le cancer de la prostate. Elle porte sur 3 590 patients et recommande l'utilisation de l'association docétaxel-estramustine en dernière alternative.

L'étude GETUG 12, portant sur le cancer de la prostate localisé à haut risque, conforte les recommandations de l'Association française d'Urologie (AFU). Elle testait l'efficacité de l'association docétaxel-estramustine *versus* la déprivation androgénique et montrait un bénéfice pour cette association, mais également un risque thrombo-embolique et l'impossibilité de conclure à la part de l'estramustine dans ces résultats.

L'avis de la HAS de 2016, maintient un SMR important pour l'estramustine. Les recommandations 2018-2020 de l'AFU n'incluent pas l'association docétaxel-estramustine, qui n'améliorerait pas la survie et entraînerait davantage de complications thrombo-emboliques. Enfin, l'estramustine dispose d'une AMM de la FDA, en fin de ligne, dans une indication palliative pour le cancer métastatique de la prostate.

Vincent GAZIN conclut donc à une démonstration d'efficacité en monothérapie comme en association en termes de PSA. Le bénéfice de l'ajout de l'estramustine à la chimiothérapie reste cependant controversé, avec une absence de démonstration de bénéfice en termes de survie globale, et une augmentation du risque thromboembolique.

Francis ABRAMOVICI comprend donc que la démonstration de l'efficacité de l'estramustine seule ne porte ni sur la clinique ni sur la survie.

Vincent GAZIN explique que la démonstration d'efficacité en monothérapie porte sur le taux de réponse, incluant le PSA mais aussi probablement les critères RECIST.

Amina TALEB précise que cette molécule est ancienne, et que son développement n'a jamais été optimal. Elle a en outre été, dès le départ, associée à des cytotoxiques, ce qui rend difficile l'évaluation de l'estramustine seule. Une méta-analyse menée en 2007 sur les études de phase II-III randomisées avait néanmoins démontré une amélioration de la survie de 9,5 % avec l'estramustine. Une revue systématique effectuée en 2006 avait montré que la combinaison docétaxel-estramustine offrait un bénéfice supérieur, en termes de survie, à l'association mitoxantrone-prednisone. Les échelles de qualité de vie restaient alors peu élaborées. En outre, l'estramustine étant généralement administrée aux stades avancés de la maladie, il s'avère difficile de mettre en évidence un bénéfice sur la survie.

L'intérêt de la molécule réside dans le fait qu'elle possède à la fois une composante cytotoxique et une action anti-gonadique, ce qui a conduit, depuis la fin des années 2000, à tester son efficacité seule, à des doses plus faibles. Ces études ont mis en évidence un léger bénéfice.

UN EVALUATEUR indique que, s'agissant du profil de sécurité de l'estramustine, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les suivants : gynécomastie, impuissance, nausées/vomissements, rétention liquidienne, œdème. Les effets indésirables les plus graves observés sont les événements thromboemboliques, l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque congestive et l'angioœdème.

La révision effectuée en novembre 2015 par le CRPV de Brest n'avait pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité. Néanmoins, la section 4.8 du RCP relative aux effets indésirables hépatiques apparaissait trop peu précise, puisqu'elle mentionnait uniquement des « altérations de la fonction hépatique ». Il a donc été demandé au laboratoire de procéder à une revue cumulative des toxicités hépatiques. Le laboratoire a identifié 127 cas de pharmacovigilance, correspondant à 156 événements indésirables. Environ un tiers des cas provenaient du Japon, et 93 % des cas concernaient des hommes, âgés de plus de 65 ans dans 80 % des cas. Parmi les 156 événements indésirables identifiés, 81 présentaient un critère de gravité, dont une issue fatale pour 9 événements (correspondant à 8 patients).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés correspondaient à des troubles hépatiques non spécifiques, des ictères, des atteintes cholestatiques, ou des atteintes hépatiques cytolytiques. Sept des huit cas rapportant une issue fatale étaient suffisamment documentés. Dans quatre cas, l'issue fatale était concomitante de la progression de la néoplasie sous-jacente ; des traitements concomitants hépatotoxiques étaient rapportés dans trois cas, et le patient présentait des anomalies hépatiques préexistantes dans un cas. Dans deux cas, le rapporteur a identifié une relation de causalité possible avec l'estramustine.

Il convient de prendre en compte, dans l'appréciation de ces effets indésirables, le stade avancé du cancer de la prostate, et la présence de co-médicaments hépatotoxiques. Les atteintes hépatiques rapportées sont variables, avec des atteintes cholestatiques, des atteintes cytolytiques ou des ictères. Le RCP actuel contient déjà les informations suivantes :

- la section 4.3 contient une contre-indication en cas d'affection hépatique grave ;
- la section 4.4 préconise une surveillance régulière du bilan hépatique ;
- la section 4.8 évoque une altération de la fonction hépatique, qu'il est proposé de remplacer par la mention suivante : « Affections hépatobiliaires : Ictère, cholestase et atteinte hépatique cytolytique ».

Depuis cette révision du rapport bénéfice/risque, la requête dans la BNPV a été actualisée : Quatre nouveaux cas ont été notifiés entre octobre 2014 et décembre 2018. Ils rapportent des cas d'angioœdème, anasarque, phlébite, malaise avec perte de connaissance, et anomalie d'IRM. La détection automatisée des signaux dans

la BNPV montre par ailleurs que, parmi les signaux potentiels, seuls la pneumopathie interstitielle diffuse et le besoin d'insuline diminué ne sont pas couverts par le RCP d'Estracyt. Aucun cas de pneumopathie interstitielle diffuse n'a été signalé dans la BNPV durant les quatre dernières années. Le PSUR (2013-2018) recense quatre cas à l'échelle internationale, dont deux issues fatales, renvoyant respectivement à la progression de la néoplasie et à la coadministration de docétaxel. Une surveillance *via* la notification spontanée des cas est donc proposée, le prochain PSUR prévoyant une revue cumulative de ces cas. S'agissant du besoin d'insuline diminué, la BNPV mentionne un seul cas et aucun autre cas ne ressort de la base européenne.

Dominique KOWALSKI précise que l'analyse menée en 2015 avait principalement mis en évidence des problèmes cutanés et des pneumopathies interstitielles, bien gérés au travers de la surveillance dans les PSUR. Aucun signal particulier n'émergeait donc, à l'exception d'un RCP trop peu informatif. La demande de revue cumulative des effets hépatiques visait avant tout à obtenir des précisions sur ces atteintes.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA demande s'il est certain que ces dernières sont bien liées à l'estramustine et non à la pathologie initiale des patients.

Dominique KOWALSKI confirme que les cas rapportés comportent peu d'éléments permettant d'établir l'origine médicamenteuse de l'atteinte hépatique.

Sylvain BOUQUET comprend que le médicament examiné est administré en dernière ligne, et induit des complications qui sont difficiles à attribuer précisément à la maladie ou au médicament. Il comprend difficilement l'apport de cette molécule, au regard de son indication de fin de vie.

Amina TALEB explique que l'estramustine est utilisée en phase palliative plutôt qu'en fin de vie. Le patient peut vivre pendant plusieurs mois, avec une amélioration de son PSA et de ses signes fonctionnels. L'intérêt de cette molécule a certes diminué avec l'avènement des hormonothérapies de nouvelle génération et des chimiothérapies comme le docétaxel et le cabazitaxel, qui ont prouvé une amélioration de la survie. Toutefois, ces traitements progressent rapidement en indication et sont davantage utilisés dans des stades précoces de la maladie ou des cas de rechutes biologiques. Par conséquent, les options disponibles au stade auquel la maladie devient résistante à la castration deviennent moins nombreuses. Une place reste donc pour l'estramustine, dans le cas où tous les autres traitements ont été administrés. En monothérapie à faibles doses, elle peut présenter un intérêt pour des patients âgés, ayant rechuté, et auxquels il n'est plus possible d'administrer des chimiothérapies.

L'EVALUATEUR ajoute que le risque thromboembolique inhérent à la pathologie étant augmenté en phase avancée, l'effet de l'estramustine est d'autant plus difficile à isoler.

Catherine SGRO en déduit que cette molécule présenterait encore un intérêt.

Amina TALEB estime effectivement que tel est bien le cas, en dernière intention et dans le respect des contre-indications.

Francis ABRAMOVICI souhaite obtenir des précisions sur l'avis de SMR important rendu par la HAS.

Vincent GAZIN explique que le SMR important reflète le rapport bénéfice/risque positif de l'estramustine. En revanche, la HAS ne s'est pas prononcée sur l'ASMR et n'a donc pas discuté le placement de cette molécule par rapport aux autres traitements. En l'occurrence, l'efficacité de la molécule concerne la progression de la maladie.

L'EVALUATEUR ajoute que l'étude de Petrioli en monothérapie met en évidence une diminution des douleurs pour 38,7 % des patients.

Pierre AMBROSI est frappé par le mauvais niveau de preuve caractérisant ce dossier. Aucun essai de qualité *versus* placebo ou *versus* traitement de référence n'est en effet disponible, ce qui ne permet pas de jurer de l'efficacité du traitement.

Catherine SGRO relève que, si la sécurité au stade métastatique dépassé est importante, une diminution des douleurs métastatiques pour des patients n'ayant plus aucun recours ne constitue pas un effet anodin.

Pascale DUGAST relève que l'usage d'un antiacide ou d'un anti-nauséeux est évoqué afin de limiter les effets secondaires digestifs, alors que la notice du patient mentionne simplement un anti-nauséeux. Elle avait demandé, lors de l'examen précédent du dossier, que la pharmacodynamique soit clarifiée et homogénéisée.

Vincent GAZIN indique qu'un essai clinique de phase II a été mené pour évaluer l'efficacité de l'estramustine chez des patients présentant un cancer du sein métastatique HER2- et RH+ ayant reçu un traitement par inhibiteur d'aromatase. Les prérequis statistiques n'étant pas atteints pour poursuivre cet essai, il a été abandonné. Par ailleurs, la consultation des OMEDIT n'a mis en évidence aucun signal de mésusage du produit dans le cancer du sein.

Le laboratoire estime que le produit peut être utile pour les patients non éligibles à la chimiothérapie et présentant une intolérance à une thérapie antihormonale de seconde génération. Il rappelle que ce traitement est peu coûteux, et présente un SMR important. Le rapport bénéfice/risque lui semble donc positif.

Enfin, le groupe de travail Onco-Hématologie (GTOH) de l'ANSM, qui s'est réuni le 8 février 2019, estime opportun de maintenir l'AMM de l'estramustine au vu de son efficacité démontrée en termes de taux de réponse, des avantages liés à l'administration par voie orale et à son faible coût. Elle serait indiquée en situation palliative, plusieurs alternatives thérapeutiques ayant démontré une efficacité en termes de survie. L'estramustine serait donc réservée en l'absence d'alternatives et en situation métastatique.

Le GTOH propose les modifications suivantes du RCP :

- en rubrique 4.1, préciser que l'estramustine est indiquée en monothérapie, dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, et ne doit pas être utilisée comme traitement de première intention ;
- en rubrique 4.8, préciser que les affections hépatobiliaires incluent l'ictère, la cholestase, et l'atteinte hépatique cytolytique ;

Le groupe de travail proposait aussi que les conditions de prescription et délivrance soient modifiées de la manière suivante : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Dominique KOWALSKI quitte l'audioconférence et Amina TALEB quitte la séance.

Pierre AMBROSI comprend la préoccupation consistant à conserver un médicament réduisant les douleurs métastatiques. À la lecture du dossier, cet effet ne lui semble cependant pas démontré.

Vincent GAZIN conçoit que le niveau de démonstration ne soit pas convaincant au vu des alternatives désormais disponibles. L'ANSM considère donc qu'il convient de réviser la place du produit, et a constaté, dans le cadre du GTOH, que de nombreux cliniciens estiment que le produit présente une utilité, notamment dans un usage à faibles doses en monothérapie. Les études ayant démontré une efficacité à faibles doses étaient cependant non comparatives.

Francis ABRAMOVICI s'interroge donc sur la significativité clinique des résultats obtenus.

Vincent GAZIN explique que ces résultats sont interprétés par les oncologues comme réels au regard de leur habitude de traitement.

Sylvain BOUQUET relève néanmoins que les patients considérés, étant en fin de vie, suivent probablement d'autres traitements pour la douleur. Or, l'évolution du PSA et les effets secondaires, à ce stade de la pathologie, ne lui semblent pas constituer des facteurs d'évaluation pertinents.

Catherine SGRO remarque que la baisse du PSA peut indiquer une stabilisation des métastases. Il conviendrait donc de savoir si la progression de la maladie métastatique a été évaluée.

Vincent GAZIN confirme que tel est bien le cas. En revanche, elle n'a pas été comparée.

Sylvain BOUQUET souligne qu'une autre étude, antérieure à 2015, ne montre aucun effet sur la survie.

Catherine SGRO n'est pas certaine qu'il serait éthique, à ce stade de la maladie métastatique, de réaliser une étude contre placebo.

Vincent GAZIN confirme que, s'agissant d'un médicament disposant d'une AMM, le fait de traiter le patient par placebo est généralement considéré comme une perte de chance. Sur le terrain, l'estramustine à faibles doses est considérée comme une alternative non dangereuse et relativement efficace, disposant d'une indication FDA et d'un SMR important. L'évolution des ventes suggère d'ailleurs que ce produit est peu utilisé, avec un passage vers les dernières lignes et l'usage palliatif, que l'ANSM se propose d'accompagner.

Pierre AMBROSI craint que ce médicament soit proposé par les médecins lorsqu'ils n'auront plus d'alternatives, malgré un très faible niveau de preuve, alors même que le produit est présent sur le marché depuis de très nombreuses années et que la démonstration de son efficacité aurait pu être apportée.

Nathalie TEINTURIER estime que d'un point de vue éthique et déontologique, si un médicament est susceptible de donner au patient une chance d'allonger sa survie, il importe de la saisir.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA souhaite savoir pourquoi les essais cliniques présentés sont de phase II et non de phase III.

Vincent GAZIN explique que ces tests portaient sur une diminution de dose.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA juge que, les effets indésirables restant relativement faibles, il paraît pertinent de conserver cette possibilité pour les patients potentiellement concernés.

Francis ABRAMOVICI souhaiterait cependant avoir une réelle certitude quant à l'intérêt du médicament, au-delà de l'aspect compassionnel, afin d'éclairer la décision du patient. Or, au vu du dossier, il n'a pas le sentiment d'un niveau de preuve, de quelque nature que ce soit.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Estracyt 140 mg, gélule (estramustine),

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime par 6 voix pour et 3 abstentions⁵ que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Estracyt 140 mg, gélule (estramustine) est favorable dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention. ».

Annie-Pierre JONVILLE-BERA S'agissant des modifications du RCP proposées par l'ANSM, souligne que l'ictère constitue un symptôme. Un autre terme devrait donc être utilisé, tel que hépatite cholestatique.

Pierre AMBROSI met au vote le second projet d'avis.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées concernant la spécialité Estracyt 140 mg, gélule (estramustine),

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, recommande par 8 voix pour et 1 abstention⁶ que :

- *la spécialité Estracyt 140 mg, gélule (estramustine), inscrite sur liste I, soit réservée en prescription initiale annuelle aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie ;*
- *l'indication de la spécialité Estracyt 140 mg, gélule (estramustine) soit restreinte en monothérapie au traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention (modification de la rubrique 4.1 du résumé des caractéristiques du produit) ;*
- *la rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité Estracyt 140 mg, gélule soit modifiée de la manière suivante : suppression des termes « ~~altération de la fonction hépatique~~ » et ajout des termes « hépatite cholestatique, parfois accompagnée d'un ictère, hépatite cytolytique ».*

5 Questions diverses

Aucune question diverse n'est soulevée.

Le Président clôt la séance à 17 heures.

Pierre AMBROSI
Président de la Commission

⁵ Pour : Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Catherine SGRO et Nathalie TEINTURIER

Abstentions : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI et Sylvain BOUQUET

⁶ Pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Catherine SGRO et Nathalie TEINTURIER

Abstention : Sylvain BOUQUET