

Séance n°8
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfiques et les risques
des produits de santé

Compte rendu de la réunion du 26 juin 2018
Approuvé par voie électronique le 6 juin 2019

Membres de la Commission présents

Francis ABRAMOVICI
Pierre AMBROSI
Joël ANCELLIN
Sylvain BOUQUET
Pascale DUGAST
Lise DURANTEAU
Agnès FOURNIER
Estelle POINTAUX (en audioconférence)
Claude SICHEL
Nathalie TEINTURIER
Philippe TRACOL

Membres de la Commission absents ou excusés

Catherine DUMARTIN
Annie Pierre JONVILLE-BERA
Véronique OLIVIER
Antoine PARIENTE
Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Catherine SGRO

(Bernard GLATT démissionnaire)

Directeur général de l'ANSM ou son représentant

Patrick MAISON, directeur de la surveillance (SURV)

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances [ASCI])

Patricia ESTRELLA, gestionnaire
Émilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances

Intervenants de l'ANSM

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)

Nathalie DUMARCET, direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (INFHEP), chef d'équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Vincent GAZIN, direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles (ONCOH), chef d'équipe produits oncologie solide

Carole GILLES, direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares (INFHEP), équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares, évaluateur clinique efficacité/sécurité

Nicolas GLASSER, Direction NEURO, équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac (DOLOR), évaluateur scientifique et réglementaire
Sylvain GUEHO, direction NEURO, Chef d'équipe produits DOLOR
Elisabeth HERAIL, chef du service de déontologie de l'expertise (DEONTO), déontologue
Martine REIDIBOYM, direction CARDIO, équipe produits endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie, évaluateur clinique efficacité/sécurité

Participants de l'ANSM

Marika DOUCET, direction NEURO, équipe produits SYNAPS, évaluateur clinique
Lucie SAGOT, direction NEURO, équipe produits SYNAPS, évaluateur

Intervenants externes invités [en audioconférence]

Docteur Laurent CHOUCHANA, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Cochin, pour le dossier relatif à la spécialité Phenergan
Docteur Bénédicte LEBRUN-VIGNES, responsable du CRPV de la Pitié-Salpêtrière, pour le dossier relatif à la spécialité Curaspotaqua

Intervenants externes invités [en visioconférence]

Docteur Virginie BRES, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier, pour le dossier relatif à la spécialité Tilcotil
Docteur Dominique HILLAIRE-BUYS, responsable du CRPV de Montpellier, pour le dossier relatif à la spécialité Tilcotil

Autres participants externes : prestataires vidéo et de rédaction de compte rendu

Adeline JOUAN, société Codexa, rédactrice
Thierry MARCOS, société 3.0 Production, technicien
Alba GARCIA, société 3.0 Production, technicienne

Ordre du jour réalisé

1	POINTS D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
1.1	Photofrin	4
1.2	Distilbène	4
2	REGLES DEONTOLOGIQUES RELATIVES A LA PARTICIPATION DES ASSOCIATIONS D'USAGERS DU SYSTEME DE SANTE AUX TRAVAUX DE L'ANSM (INFORMATION)	5
3	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	6
4	DOSSIERS THEMATIQUES	6
4.1	Révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de santé (Avis)	6
4.1.1	Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel (peroxyde de benzoyle) par rapport aux autres spécialités à base de peroxyde de benzoyle à 5% (Avis)	6
4.1.2	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Phenergan sirop, crème, solution injectable et comprimé (prométhazine) (Avis)	9
4.1.3	Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tilcotil 20 mg, comprimé pelliculé sécable (ténoxycam) (Avis)	14
4.2	Vigilance et surveillance des produits de santé (par exemple les mesures à prendre suite à des signaux de vigilance, des erreurs médicamenteuses ou des usages non conformes de produits de santé ou suite à des études de pharmaco-épidémiologie) (Information)	18
4.2.1	Enquête de pharmacovigilance sur les coxibs [anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)] : résultats (Information)	18

Le Président, Pierre Ambrosi, ouvre la séance à 13 heures 11.

Le quorum est atteint avec 10 membres présents.

1 Points d'actualité (Information)

1.1 Photofrin

Vincent GAZIN rappelle que la spécialité Photofrin 75 mg, poudre pour solution injectable, est utilisée en thérapie photo-dynamique pour ses propriétés cytotoxiques antitumorales, notamment dans le cancer de l'œsophage ou bronchique. Cette spécialité faisait partie du programme systématique de révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM¹) puisqu'elle date de 1996.

En juin 2016, la Commission de suivi du bénéfice/risque avait conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable. Elle avait toutefois reconnue l'existence d'une niche d'utilisation, d'autant que l'ANSM l'avait informée du développement d'essais cliniques pour le cholangiocarcinome.

S'agissant des effets indésirables, il rappelle que le produit est principalement photosensibilisant.

Son utilisation est devenue extrêmement limitée. Seules 7 unités ont ainsi été vendues en 2016, contre 36 en 2015. Ces données de ventes ont donc incité le laboratoire, à demander l'abrogation de son AMM. La spécialité n'est donc plus commercialisée.

1.2 Distilbène

Vincent GAZIN rappelle que la spécialité Distilbène est indiquée dans le cancer de la prostate, pour les patients métastatiques ayant suivi des thérapies hormonales et risquant de mal supporter les taxanes, comme certaines personnes âgées. Une niche d'utilisation, d'ordre quasiment palliatif, existe donc. Cette spécialité faisait partie du programme systématique de révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque des anciennes autorisations de mise sur le marché, en raison de la date de son AMM (1997), mais également des événements thromboemboliques qu'il peut générer.

En juin 2015, la Commission de suivi avait demandé que la prescription initiale soit restreinte aux médecins oncologues et urologues, et que le produit soit inscrit sur liste I. L'évaluation des chiffres de ventes ayant accusé du retard, le courrier au laboratoire, visant à amorcer cette procédure de modification des conditions de prescription et délivrance, n'a été envoyé que récemment.

Lise DURANTEAU en déduit que l'ANSM n'a pas réévalué le rapport bénéfice/risque du Distilbène au vu des nouvelles alternatives existantes.

Vincent GAZIN explique que la seule alternative, dans l'indication actuelle, réside dans le taxane, qui s'avère dangereux pour les personnes particulièrement âgées et fragiles. L'utilisation du Distilbène est en outre contre-indiquée pour les patients présentant un risque de thromboembolie.

Vincent GAZIN quitte la séance.

Estelle POINTEAUX rejoint la séance (en audioconférence).

¹ AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005

2 Règles déontologiques relatives à la participation des associations d'usagers du système de santé aux travaux de l'ANSM (Information)

Elisabeth HERAIL, déontologue de l'Agence, a rejoint la séance.

Elisabeth HERAIL explique que le Directeur général de l'ANSM a souhaité, en raison de l'importance de la participation des associations de patients aux instances consultatives, que les règles de conduite qui leur sont applicables soient explicitées. Le Comité de Déontologie de l'ANSM a émis des recommandations en ce sens.

Ainsi, elle rappelle que l'article 1451-1 du Code de la Santé publique dispose qu'un représentant associatif se trouvant en situation de conflits d'intérêts ne peut prendre part ni aux travaux, ni aux délibérations, ni au vote sur le dossier concerné. Afin que l'impartialité des avis ne puisse être remise en cause, il doit donc quitter la séance lors des débats précédant le vote. En revanche, il pourra être auditionné par la Commission avant sa sortie. La gestion d'une telle situation de conflits d'intérêts est tracée dans le compte rendu de la séance.

Ces dispositions sont déjà appliquées par la présente Commission. Il paraissait cependant utile de les rendre publiques.

Pierre AMBROSI juge utile que la Commission ait connaissance des conflits d'intérêts des représentants des associations, et surtout des associations elles-mêmes.

Elisabeth HERAIL rappelle que tout participant à une instance doit renseigner, dans son formulaire de déclaration publique d'intérêts (DPI), les liens qu'il possède à titre personnel, mais également les liens de l'association représentée. Il doit en effet préciser dans sa DPI, le montant et le pourcentage du budget perçu par l'association à laquelle il appartient.

Émilie NENOFF ajoute qu'avant chaque séance, les déclarations publiques d'intérêts (DPI) sont analysées à l'aune des laboratoires et des produits concernés par les points inscrits à l'ordre du jour. En cas de lien d'intérêts de niveau 2, le membre concerné est averti du fait qu'il devra quitter la salle pendant le vote. Un tableau de classification présentant une synthèse des liens d'intérêts, ainsi que les extraits des DPI, sont par ailleurs systématiquement inclus dans le dossier fourni aux membres en séance.

Pierre AMBROSI estime toutefois que la curiosité des membres de la Commission pourrait s'élargir aux associations qui s'expriment en son sein sans compter de représentants parmi les membres de l'instance.

Émilie NENOFF confirme que toutes les personnes auditionnées par la Commission doivent fournir leur DPI à l'ANSM, qui les analyse préalablement à la séance (le tableau de classification des liens d'intérêts est transmis à chacun des membres pour chaque séance).

Elisabeth HERAIL ajoute que la base de données Transparence Santé, hébergée par le ministère de la Santé, est établie à partir des déclarations des industriels quant aux subventions qu'ils versent aux professionnels de santé et aux associations, qu'il s'agisse d'avantages en nature, de conventions, ou de subventions. Cette base est alimentée par les laboratoires et présente une importance majeure en termes de transparence. Elle peut toutefois comporter des anomalies ou des incohérences. Il revient donc aux personnes ou aux associations qui y sont mentionnées de s'assurer de l'exactitude des informations qui y figurent.

Pierre AMBROSI relève néanmoins que cette base de données fait l'objet d'erreurs fréquentes. Elle pêche également par défaut, certains professionnels pouvant percevoir des subventions ou avantages par l'intermédiaire d'associations, et non directement des industriels.

Sylvain BOUQUET ajoute que les DPI mentionnent effectivement les associations dont les participants sont membres, sans pour autant nécessairement renseigner sur tous les liens d'intérêts auxquels cette association peut être soumise. Il n'est pas toujours aisé d'identifier avec précision ces liens, notamment lorsque les associations concernées s'inscrivent dans le champ de la société civile. Les membres de la Commission peuvent donc se trouver concernés par le conflit d'intérêts d'une association, alors même qu'ils participent aux travaux en leur nom propre.

Émilie NENOFF rappelle que, dans le cadre du contrôle annuel de la base Transparence Santé et des DPI, le Secrétariat de la Commission était revenu vers ses membres pour obtenir davantage de précisions sur les modes de financement des associations auxquelles ils appartenaient.

Elisabeth HERAIL quitte la séance.

3 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Aucun conflit d'intérêts n'a été retenu, ni déclaré pour la présente séance concernant les membres de la Commission et les participants invités.

Estelle POINTEAUX quitte l'audioconférence.

4 Dossiers thématiques

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

4.1.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel (peroxyde de benzoyle) par rapport aux autres spécialités à base de peroxyde de benzoyle à 5% (Avis)

Nathalie DUMARCET et un évaluateur rejoignent la séance.

Le docteur Bénédicte LEBRUN-VIGNES, responsable du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de la Pitié-Salpêtrière, rejoint la séance en audioconférence.

UN EVALUATEUR explique que la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel est constituée de peroxyde de benzoyle (PB) seul. Il s'agit d'un agent oxydant aux propriétés kératolytiques, sébostatiques, antibactériennes sur le *Propionibacterium acnes*, et antiinflammatoire. Cette spécialité est utilisée dans le traitement topique de l'acné, généralement en association avec un autre traitement topique ou avec un traitement systémique.

Curaspotaqua 5 % gel a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2000. Accessible en prescription médicale facultative (PMF), en libre accès depuis 2008 (suspendue depuis le déclenchement de la réévaluation), ce produit doit être rincé abondamment une à cinq minutes après son application. Cette spécialité était, avant octobre 2016, désignée sous le nom de « Curaspot ».

Les autres spécialités disponibles, à base de PB 5%, sont Cutacnyl en gel, à 2.5, 5 et 10%. Elles sont inscrites sur liste II des substances vénéneuses et en prescription médicale obligatoire (PMO). Elles ne nécessitent pas de rinçage.

La réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel s'inscrit dans le contexte d'un cas marquant de pharmacovigilance présenté au Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) le 17 mai 2016. Une patiente ayant appliqué la spécialité sans la rincer a présenté une réaction cutanée de type érythème sensation de brûlure, gonflement du visage. En juin 2016 l'ANSM a demandé au titulaire de l'AMM une revue cumulative des effets indésirables cutanés et des mésusages du produit.

Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de la Pitié-Salpêtrière (Paris) a effectué un premier rapport, mettant en évidence une incidence d'effets indésirables cutanés 12 fois plus élevée pour le gel à rincer. Quatre cas ont été observés, dont un cas grave impliquant Curaspotaqua, et deux cas de rinçage insuffisant. Ce rapport a été présenté au groupe de travail « Médicaments de dermatologie et produits cosmétiques » de l'ANSM le 8 juin 2017. Les experts se sont alors prononcés en faveur d'un relistage de Curaspotaqua et d'un renforcement de l'information quant à la nécessité de rinçage.

L'ANSM a donc décidé de lancer une réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette spécialité, en la comparant aux spécialités sans rinçage.

La Société française de dermatologie (SFD) a réalisé en juin 2015 une analyse de la littérature en vue de l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques. Cette analyse confirme l'efficacité du PB dans l'acné légère à modérée, les données faisant ressortir une réduction de 30 à 40 % des lésions inflammatoires versus véhicule, et de 25 à 40 % des lésions non inflammatoires versus véhicule. En revanche, aucune étude ne démontre la supériorité d'une concentration d'un gel par rapport à une autre ni ne compare les spécialités selon qu'elles nécessitent ou non un rinçage.

Bénédicte LEBRUN-VIGNES présente les données de sécurité. Elle explique que les principaux effets indésirables du PB sont d'ordre cutané. Une dermite irritative apparaît dans 25 % des cas en début de traitement. Elle peut être favorisée par la composition de la spécialité, et se contrôle en espaçant les applications ou en appliquant concomitamment une crème hydratante. Une sensibilisation allergique de type eczéma de contact est en outre observée dans 5 % des cas. La sensibilisation de type immédiate reste en revanche exceptionnelle. Le produit présente également une action blanchissante sur phanères et les textiles, ainsi qu'une phototoxicité, qui justifie une application vespérale et une photoprotection pendant l'été. Tous ces effets indésirables sont connus de longue date, et figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice.

Les données de sécurité mondiale fournies par la firme font état de 2 048 cas d'effets indésirables, dont 741 concernant les concentrations à 5 %. Près de la moitié des cas se caractérisent toutefois par une absence d'information quant à la concentration du produit. Sur ces 741 cas, 66 % concernent le gel sans rinçage, dont 22 cas graves et 2 mises en jeu du pronostic vital. Vingt-huit pourcent (28 %) des cas concernaient le gel à rincer, dont 7 cas graves, incluant deux hospitalisations. Ces données suggèrent un taux d'incidence très faible pour les deux formes galéniques. Ce taux serait toutefois 2,5 fois supérieur pour le gel à rincer que pour le gel sans rinçage. Les effets indésirables sont très majoritairement d'ordre cutané, pour les deux formes, et concernent avant tout les dermites irritatives ou allergiques.

Les cas français issus des CRPV font état de deux réactions cutanées intenses à la spécialité Curaspotaqua, dont l'une avec œdème du visage et dyspnée ayant conduit à une hospitalisation courte, et une éruption érythémateuse du visage. Le taux d'incidence des notifications rapportées reste lui aussi très faible, mais serait cinq fois plus important pour le gel à rincer que pour le gel sans rinçage.

Parmi les mésusages identifiés, une insuffisance ou une absence de rinçage dans une dizaine de cas, ainsi qu'une utilisation concomitante des formes à rincer et sans rinçage dans une dizaine de cas. Ce mésusage fait probablement l'objet d'une forte sous-évaluation.

Pour le rapporteur, en raison des taux d'incidence qui restent très faibles, le rapport bénéfice/risque de Curaspotaqua reste positif. Cette forme peut notamment s'avérer intéressante dans les zones difficiles à traiter, telles que le dos. Elle présente néanmoins des risques spécifiques et sa composition inclut des agents nettoyants desséchants et irritants. Curaspotaqua dispose en outre d'un statut particulier, puisqu'il est disponible en PMF et en libre accès, ce qui empêche fortement les conseils que peuvent prodiguer les médecins et pharmaciens.

L'EVALUATEUR présente les propositions définitives du groupe de travail « Médicaments de dermatologie et produits cosmétiques » qui s'est réuni le 19 juin 2018 :

- une suppression du libre accès pour la spécialité ;
- une modification du nom de la spécialité, avec notamment la suppression du terme « aqua », qui peut prêter à confusion pour un produit à rincer ;
- une révision des modalités d'administration, consistant à revoir le temps d'application et le préciser sur le tube, encadrer l'information dans la notice et mettre en rouge le terme « à rincer » sur le conditionnement.

Pierre AMBROSI retient que le nombre de cas déclarés reste extrêmement faible, et que le conseil en officine présente probablement un intérêt. Demander un accès en passant par le pharmacien semblerait donc pertinent.

Agnès FOURNIER souhaite savoir pourquoi Cutacnyl se trouve en PMO, tandis que Curaspotaqua est en PMF.

L'EVALUATEUR répond que Cutacnyl 2,5 % et 5 % devrait être en PMF, mais que la firme n'a jamais formulé cette demande. Il est donc prévu de lui demander de procéder à cette régularisation.

Sylvain BOUQUET souligne que la marque Curaspot regroupe le Curaspot dermacontrol crème hydratante, le Curaspot dermacontrol mousse nettoyante, le Curaspot peau grasse crème soin, le Curaspot points noirs, et Curaspotaqua, ce qui présente un risque de confusion indéniable.

Francis ABRAMOVICI demande si les données disponibles permettent de savoir si les patients ayant subi des effets graves présentaient des facteurs de risques particuliers.

Bénédicte LEBRUN-VIGNES répond qu'il est difficile de se prononcer sur cette question au regard du faible nombre d'hospitalisations. Ces quelques cas présentaient en outre un niveau de gravité relativement modéré.

Pascale DUGAST relève que pour parvenir à une estimation du nombre de patients exposés, Bénédicte Lebrun-Vignes a supposé que Cutacnyl était utilisé à raison de 1 g/j, contre 3 g/j pour Curaspotaqua. Elle demande si ces hypothèses correspondent à celles utilisées par le laboratoire. Il lui semble que les données disponibles sont trop vagues pour permettre d'évaluer une incidence précise.

Bénédicte LEBRUN-VIGNES indique avoir utilisé l'estimation proposée par le laboratoire, qui a considéré que Curaspotaqua était plus facilement utilisable sur les grandes surfaces. Elle convient cependant de la limite de cette estimation.

Bénédicte LEBRUN-VIGNES quitte l'audioconférence.

Pierre AMBROSI rappelle à la Commission les trois propositions de modifications : suppression du libre accès, modification du nom de fantaisie et renforcement de l'information sur les modalités d'administration.

Francis ABRAMOVICI s'exprime en faveur des trois.

Sylvain BOUQUET rejoint cet avis, et invite à rendre plus visibles les conditions d'utilisation du produit.

Pascale DUGAST relève qu'en l'état de ces propositions, Curaspotaqua resterait en PMF tandis que Cutacnyl resterait en PMO. Deux accès différents s'appliqueraient donc à deux spécialités identiques.

L'EVALUATEUR explique qu'en juin 2017, le groupe de travail souhaitait un passage en PMO de Curaspotaqua, mais a finalement estimé, à la relecture de l'ensemble des données en juin 2018, que la fin du libre accès constituerait une mesure suffisante. Pour Cutacnyl 2,5 % et 5 %, qui devraient déjà être en PMF, il sera demandé au laboratoire de faire sa demande de suppression de la liste II. Le gel à 10 % restera quant à lui en PMO.

Lise DURANTEAU est favorable à l'ensemble des propositions formulées. Elle demande si les données disponibles sont suffisamment précises pour formuler une recommandation quant au temps d'application.

L'EVALUATEUR répond que cette proposition trouve son origine dans la documentation fournie par le laboratoire. Il lui a été demandé de soumettre à nouveau le protocole détaillé présenté au moment du dépôt de la demande d'AMM, et ces modalités seront reprises dans les conditions d'utilisation.

Agnès FOURNIER exprime son accord avec les propositions, pour autant que les deux spécialités à 5% soient accessibles en PMF.

Claude SICHEL abonde en ce sens, et rejoint notamment les propos relatifs à la coexistence de plusieurs présentations sous le même nom.

Nathalie TEINTURIER est favorable à un accès en PMF « derrière le comptoir » (sans libre accès). Elle demande si le libre accès de la spécialité Curaspotaqua s'explique par la quantité totale de principe actif (peroxyde de benzoyle) par rapport à Cutacnyl 2.5 et 5% qui sont en PMO.

L'EVALUATEUR répond que la quantité de principe actif remise au public est à bien inférieure à 5 grammes à la fois pour les spécialités Curaspotaqua et Cutacnyl 2.5 et 5%.

Philippe TRACOL est favorable aux propositions formulées, mais demande pourquoi les produits ne nécessitant pas de rinçage ne sont pas privilégiés, afin d'éviter les mésusages.

Nathalie DUMARCET répond que Curaspotaqua serait mieux adapté aux larges surfaces.

Joël ANCELLIN est également favorable aux propositions formulées. Il est particulièrement sensible au « flou » entretenu entre médicament et produits cosmétiques.

Pierre AMBROSI est favorable aux trois propositions et signale que DUMARTIN a indiqué par écrit être, également, favorable.

Pascale DUGAST suppose que les modifications de l'étiquetage, proposées, seront validées conformément aux nouvelles propositions formulées en la matière. Elle suggère de faire apparaître la mention « à rincer à l'eau après une à cinq minutes d'exposition » sur la boîte.

L'EVALUATEUR confirme qu'il est prévu de demander que le temps d'application apparaisse explicitement sur le tube. La mention « à l'eau » pourra être ajoutée.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel (peroxyde de benzoyle), et notamment le risque d'effets indésirables cutanés, Considérant le risque de mésusage de la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel (insuffisance ou absence de rinçage),

Considérant le risque de confusion dû au terme « aqua »,

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité², que les conditions de prescription et de délivrance (CPD) actuelles [prescription médicale facultative (PMF) en libre accès] de la spécialité Curaspotaqua 5 %, gel (peroxyde de benzoyle) doivent être renforcées en passant la spécialité en PMF **sans** libre accès.*

Elle est en outre favorable à la révision du nom de fantaisie de la spécialité afin d'éviter :

- la confusion avec les produits cosmétiques ayant un nom proche de « curaspot »*
- que les patients ne pensent qu'elle est composée d'eau en raison du terme « aqua »*

La Commission est, enfin, favorable aux propositions suivantes de renforcement de l'information sur les modalités d'administration :

- vérifier les temps d'application au regard de l'étude clinique spécifique à Curaspotaqua ;*
- faire apparaître les modalités d'utilisation de façon plus visible dans la notice (mettre dans un encadré) ;*

² Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, Philippe TRACOL.

- faire apparaître sur le tube, la durée d'application en plus de l'information sur le rinçage ;
- modifier l'étiquetage de la boîte et du tube : indiquer en couleur (rouge) la mention « à rincer à l'eau après 1 à 5 minutes d'application ».

Patrick MAISON ajoute que les recommandations d'étiquetage présentées par l'ANSM seront appliquées pour ce dossier. Elles font l'objet d'un recours en Conseil d'État déposé par l'Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable (AFIPA).

L'évaluateur quitte la séance.

4.1.2 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Phenergan sirop, crème, solution injectable et comprimé (prométhazine) (Avis)

Catherine DEGUINES et un évaluateur rejoignent la séance.

Le docteur Laurent CHOUCHANA du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Cochin (Paris) rejoint la séance en audioconférence.

Nathalie DUMARCET rappelle que les spécialités Phénergan (prométhazine), sont disponibles sous forme de crème, comprimé, sirop et voie injectable. Elles appartiennent à la classe des antihistaminiques H1 de première génération. La prométhazine est un neuroleptique, présentant un effet sédatif, anticholinergique et une phototoxicité reconnus.

La forme comprimé est indiquée dans le traitement :

- symptomatique de l'urticaire,
- symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique,
- de l'insomnie occasionnelle et l'insomnie transitoire chez l'adulte.

La forme sirop est indiquée dans le traitement :

- symptomatique de l'urticaire,
- symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique.

La solution injectable est indiquée dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë.

La crème est indiquée dans le traitement symptomatique local du prurit.

La crème est commercialisée dans quatre autres pays de l'Union européenne. Dans le traitement du prurit, aucune étude ne démontre l'efficacité du produit, qui est fondée sur son rationnel pharmacologique. Des alternatives thérapeutiques existent, sous la forme d'autres antihistaminiques, ou de crèmes d'hydrocortisone à activité faible ou modérée. Les *guidelines* européennes recommandent les antihistaminiques uniquement par voie systémique, et aucun avis n'a été formulé par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur l'utilisation de ce médicament dans la prise en charge du prurit.

Laurent CHOUCHANA présente les données de sécurité de la forme topique. Trente-cinq (35) cas d'effets indésirables ont été observés, dont 16 graves. Ils concernent majoritairement des éruptions cutanées, à type eczémas et un cas de Stevens-Johnson très ancien et peu documenté pour lequel le rôle du Phénergan est possible, ainsi que plusieurs cas de photosensibilité, dont 4 graves. Les éruptions ont donné lieu à des tests d'allergologie qui se sont révélés positifs dans 10 cas d'éruptions cutanées et dans 7 cas d'éruptions de type photosensibilité principalement en présence d'UVA/UVB.

Un effet psychiatrique a été constaté chez un enfant de cinq ans ayant présenté des hallucinations, délire et agitation quelques heures après une application massive du produit. La littérature mentionne quatre autres cas pédiatriques, se manifestant par des effets systémiques de type hallucinations, agitation, et propos incohérents. Des concentrations plasmatiques de prométhazine élevées ont été retrouvées chez plusieurs de ces enfants.

La littérature mentionne également de nombreux cas de photosensibilité ou de photoallergie. Une étude de 2013 estimait ainsi à 15 % la proportion de patients exposés à Phénergan topique ayant contracté une réaction cutanée.

Les données de pharmacovigilance françaises révèlent en outre un mésusage important, le produit étant fréquemment utilisé pour traiter un eczéma.

Nathalie DUMARCET indique qu'en raison de l'absence de démonstration clinique d'efficacité, de l'existence d'alternatives recommandées, et du risque de photosensibilité, le rapport bénéfice/risque de la prométhazine topique apparaît comme défavorable.

Pierre AMBROSI demande si des éléments nouveaux sont susceptibles de faire évoluer l'appréciation du rapport bénéfice/risque.

Laurent CHOUCHANA répond que les données de sécurité sont relativement anciennes et avaient déjà été mises en exergue dans le rapport de pharmacovigilance de 2012.

Francis ABRAMOVICI demande si le mésusage du produit pour l'eczéma pourrait être considéré comme une donnée nouvelle.

Nathalie DUMARCET explique que l'Union européenne ne prend en considération que de nouveaux effets indésirables graves, ou des données d'efficacité démontrant que le produit crée une perte de chance pour les patients au regard des alternatives thérapeutiques. Or, tous les effets secondaires de cette spécialité sont connus de longue date.

Francis ABRAMOVICI soulève alors la possibilité de mieux encadrer les conditions de prescription et délivrance (CPD) du produit, au regard de la fréquence des effets secondaires.

Claude SICHEL confirme qu'en raison de l'ancienneté du produit et des alternatives qui ont depuis été développées, le fait de le prescrire pourrait être considéré comme une perte de chance pour les patients.

Pascale DUGAST remarque que le Phénergan n'a pas été réévalué depuis l'apparition des antihistaminiques de deuxième génération. L'existence de ces alternatives pourrait donc être considérée comme un fait nouveau.

Nathalie DUMARCET souligne toutefois que ces alternatives ne sont pas récentes. Or, aucun pays ne s'est manifesté dans le cadre d'un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) depuis l'arrivée de ces nouvelles molécules. Il est en revanche possible d'évoquer ce produit lors du prochain PSUR.

Patrick MAISON relève que le dossier devrait reposer sur des données nouvelles recueillies depuis le PSUR précédent. Le mésusage constitue une problématique nationale, à traiter à l'échelle française. Au-delà, une remise en cause du rapport bénéfice/risque supposerait une intervention européenne, et présenterait relativement peu de chances de succès.

Pierre AMBROSI juge toutefois problématique d'attendre plusieurs années un éventuel arbitrage européen si la Commission conclut à un rapport bénéfice/risque défavorable. Il propose ainsi d'adopter une solution intermédiaire : recommander un passage de Phénergan crème en prescription médicale obligatoire (PMO) dans l'attente de la décision d'arbitrage ou non de l'Agence européenne (EMA).

Nathalie DUMARCET présente ensuite les formes orales, qui sont commercialisées dans 16 pays.

En France, le sirop est très peu consommé. La forme comprimé l'est beaucoup plus.

Dans le traitement de l'urticaire, les données d'efficacité sont très limitées et issues d'extrapolations à partir des autres anti-H1. Les alternatives thérapeutiques résident dans les anti-H1 de la même famille, et surtout dans les anti-H1 de deuxième génération, qui sont moins sédatifs et présentent moins d'effets indésirables. Ces derniers sont recommandés par les *guidelines* européennes. La HAS a quant à elle rendu un avis favorable au remboursement du comprimé, dans l'attente de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM.

UN EVALUATEUR indique que les formes sirop et comprimés sont également indiquées dans le traitement de la rhinite allergique et de la conjonctivite. Les données cliniques fournies par les laboratoires reposent sur deux études de pharmacodynamie par test de provocation cutané à l'histamine, qui mettaient en évidence de meilleurs résultats obtenus avec les antihistaminiques de deuxième génération. Aucune étude clinique n'a été réalisée dans cette indication, qui est fondée sur les propriétés anti-H1 de la prométhazine. À l'heure actuelle, les recommandations internationales conservent une place aux antihistaminiques H1 dans le traitement de la rhinoconjonctivite en première intention, mais les antihistaminiques de deuxième génération sont privilégiés.

Catherine DEGUINES ajoute que la forme comprimé est également indiquée dans l'insomnie occasionnelle ou transitoire. Cette indication ne repose pas sur des données cliniques robustes, à l'exception d'une étude de 1986 mettant en évidence une augmentation de la durée du sommeil et une diminution des réveils nocturnes. Le produit est principalement utilisé pour ses effets sédatifs connus. Les anti-H1 font partie des recommandations de 2006 de la SFTG-HAS³ pour la prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Ils représentent une alternative à d'autres traitements tels que les benzodiazépines.

Laurent CHOUCHANA présente les données de sécurité relatives aux spécialités Phénergan par voie orale. Il rappelle que la consommation de ces spécialités connaît une augmentation depuis quelques années,

³ Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG), en partenariat avec la Haute Autorité de Santé

probablement en lien avec le retrait du marché de la mépronizine et avec les actions menées par l'ANSM pour réduire le mésusage et la consommation des benzodiazépines.

Sur les 79 cas collectés (dont 23 cas pédiatriques), 13 concernaient des troubles psychiatriques et neuromoteurs, les patients présentant quelques heures ou quelques jours après la prise de Phénergan, des hallucinations, confusions, agitations, voire des troubles de la conscience ou des somnolences. Ces troubles sont généralement associés à des troubles moteurs comme des dyskinésies ou des mouvements anormaux, qui régressent rapidement après l'arrêt du médicament.

Le deuxième profil concerne des réactions cutanées, incluant des réactions de photosensibilité, qui se sont manifestées dans 6 cas, dont 4 graves.

Des effets anticholinergiques périphériques ont été décrits dans 3 cas graves dont 2 décès de patients psychiatriques polymédicamentés, et ayant présenté un tableau d'occlusion intestinale puis d'entérocolite ischémique.

Le fait nouveau de sécurité concerne l'usage récréatif du Phénergan, dans le cadre de la consommation de « *Purple Drank* ». Ce cocktail associe soda, codéine et prométhazine. La Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) décrit une trentaine de cas, 13 surdosages volontaires, correspondant à des tentatives de suicide et 1 cas de décès. Cet usage récréatif est facilité par l'accessibilité du Phénergan en PMF. Il estime que ces chiffres sont probablement largement sous-estimés et la consommation de ce « *Purple Drank* » banalisée chez les adolescents.

Le risque présenté par le produit en termes de dépression respiratoire a quant à lui été identifié dès les années 1980. La prométhazine a ainsi été associée à des cas de mort subite du nourrisson, et une revue de pharmacovigilance réalisée par l'Agence américaine (Food and Drug Administration) en 2004 a fait état de 22 cas de détresses respiratoires chez le nourrisson, ce qui l'a conduit à contre-indiquer le médicament en deçà de 2 ans et, au-delà, à recommander une surveillance accrue en cas d'association avec d'autres médicaments dépresseurs respiratoires.

Enfin, le produit soulève le risque d'allongement du QT, qui ne semble cependant pas majeur.

Nathalie DUMARCET conclut que, dans le traitement symptomatique de l'urticaire, le rapport bénéfice/risque du Phénergan semble défavorable au vu de la démonstration d'efficacité limitée, des alternatives thérapeutiques existantes, des effets indésirables psychiatriques, et du risque connu de sensibilité.

L'EVALUATEUR indique qu'en ce qui concerne l'indication « traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique », au vu des effets indésirables graves et de l'existence d'alternatives plus sûres, la prométhazine n'est plus utilisée dans cette indication. Son rapport bénéfice/risque apparaît donc comme défavorable, et son utilisation représente une perte de chance pour les patients.

Catherine DEGUINES indique en revanche que, dans le « traitement de l'insomnie occasionnelle et de l'insomnie transitoire chez l'adulte », le rapport bénéfice/risque du Phénergan apparaît comme favorable, sous réserve d'un renforcement du résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant les effets neuroleptiques et anticholinergiques, et d'une non-recommandation chez le patient âgé. Les conditions de prescription et délivrance (CPD) devraient également prévoir un passage en PMO, et une réduction du conditionnement à 10 comprimés contre 20 actuellement, le médicament n'étant indiqué que pour les insomnies inférieures à cinq jours.

Pierre AMBROSI admet que l'émergence du « *Purple Drank* » semble devoir imposer un passage en PMO.

Francis ABRAMOVICI, relève que, s'agissant des troubles du sommeil, les prescriptions de benzodiazépines tendent à devenir plus étroitement encadrées, avec des prescriptions sur ordonnances sécurisées et des boîtes de cinq comprimés. Il n'est donc pas certain que le conditionnement par boîtes de dix comprimés soit justifié. Plus largement, il s'interroge sur la pertinence du traitement médicamenteux de l'insomnie, et de la mise à disposition, en prescription médicale facultative (PMF), de produits présentant des effets secondaires non négligeables.

Sylvain BOUQUET observe que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités par voie orale apparaît assez négatif, mais que la Commission est soumise à la même problématique que pour la voie topique. Il paraît donc pertinent de restreindre, au moins dans un premier temps, les conditions de prescription et délivrance, en attendant une décision à l'échelle européenne.

Pascale DUGAST souligne en outre la nécessité de faire preuve de cohérence par rapport à la position prise par la Commission à propos du Théralène dans l'insomnie (Avis rendus le 11 avril 2017).

Nathalie DUMARCET évoque ensuite la forme injectable du Phénergan dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë. Cette dernière fait l'objet d'une explosion des effets indésirables. En effet, en raison de la pénurie de la spécialité Polaramine les prescripteurs se sont reportés sur Phénergan injectable, notamment dans les situations de prémédication pour certains protocoles de chimiothérapie. La seule alternative par voie intraveineuse est la Polaramine. Toutefois, l'ANSM a indiqué aux prescripteurs qu'il convenait plutôt de se reporter sur la Polaramine par voie orale.

Le produit est commercialisé dans huit pays européens. En France, après une forte diminution en 2013, les ventes ont augmenté.

Dans le traitement de l'urticaire aiguë, aucune étude clinique n'a été publiée, l'efficacité du médicament étant déduite par extrapolation des données relatives à la voie orale. Les guidelines européennes recommandent l'utilisation des anti-H1 de seconde génération, et la HAS n'a rendu aucun avis sur cette indication.

Laurent CHOUCHANA précise que les données de sécurité font apparaître deux *clusters* de cas importants, qui correspondent à deux années de pénurie de Polaramine, 2010 et 2017. Sur les 90 cas répertoriés, deux décès ont été observés. Ils concernaient des patients psychotiques auxquels plusieurs autres médicaments avaient été prescrits.

Les effets psychiatriques et neuromoteurs ont représenté 67 cas dont 40 cas graves, se manifestant par une somnolence importante voire un coma léger qui survient rapidement après la perfusion, ou encore un état confusionnel, des vertiges, des hallucinations, des mouvements anormaux ou des syndromes extrapyramidaux. L'évolution de ces cas a été généralement rapidement favorable. Aucune dose seuil n'a pu être identifiée, mais ces réactions témoignent probablement d'un effet dose.

Un cas grave de réaction anaphylactique, pour lequel plusieurs médicaments suspects étaient impliqués, a également été observé, ainsi que quatre cas graves de troubles hématologiques, avec des leucopénies observées dans les 4 à 22 jours suivant la perfusion.

Il cite également deux cas graves d'ischémies périphériques, ces cas étant également assez nombreux dans la littérature. La FDA a d'ailleurs diffusé une communication sur ce sujet en 2009, en rappelant la nécessité de respecter les dilutions minimales et le débit de perfusion maximal pour éviter ce phénomène de nécrose tissulaire.

Quatre cas graves sont en outre survenus en début d'année 2017 du fait d'interactions médicamenteuses pharmacodynamiques (association de plusieurs médicaments dépresseurs respiratoires) ayant généré des somnolences et des sédations profondes, avec des comas associés et des dépressions respiratoires. Ces patients avaient reçu une dose de Phénergan injectable, mais étaient également traités, dans le cadre de leur cancer, par morphinique, gabapentine ou prégabaline.

Les autres effets indésirables les plus souvent déclarés concernent des troubles généraux et des anomalies au site d'administration, des affections gastro-intestinales, et des affections vasculaires (hypotensions).

Par comparaison, l'exposition à la Polaramine s'avère environ 200 fois supérieure à l'exposition au Phénergan injectable. La BNPV mentionne 110 effets indésirables de la Polaramine injectable, dont 8 décès incluant 3 cas de mort subite au cours de l'hospitalisation, 3 cas d'hypersensibilité immédiate et 2 cas de troubles de rythme.

Le principal groupe d'effets indésirables concerne des réactions d'hypersensibilités immédiates, qui représentent 42 cas, dont 27 graves, incluant 10 mises en jeu du pronostic vital et 3 décès. Quatorze cas de chocs anaphylactiques, impliquant généralement plusieurs médicaments suspects, ont notamment été observés.

Les phénomènes d'hypotension, de malaise, de syndrome coronarien aigu représentent 19 cas, dont 12 graves. Huit cas de troubles du rythme cardiaque, dont 6 graves et 2 décès ont également été recensés. Plusieurs cas de bradycardie ont été rapportés dans ce cadre.

Les 17 cas d'effets indésirables psychiatriques présentent des similitudes avec ceux du Phénergan : des troubles centraux (sommolence, confusion, désorientation) et périphériques (tremblements, mouvements involontaires). Enfin, six cas d'effets anticholinergiques périphériques, dont deux cas graves, ont été répertoriés.

Pierre AMBROSI explique que des oncologues lui ont fait savoir que des formes orales de Polaramine ou d'antihistaminiques de générations plus récentes étaient disponibles. La disparition du Phénergan injectable du marché français ne poserait donc pas un problème de santé publique, même en cas de pénurie de Polaramine injectable.

Nathalie DUMARCET ajoute que les dermatologues n'utilisent plus le Phénergan dans le traitement de l'urticaire aiguë.

Laurent CHOUCHANA quitte l'audioconférence.

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

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Phénergan crème 2% (prométhazine), et notamment sa phototoxicité, Considérant l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées et donc la perte de chance pour les patients qui se verraient prescrire la spécialité Phénergan crème 2% au lieu d'une des alternatives thérapeutiques existante,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, considère, à l'unanimité⁴, que le rapport bénéfice/risque de la spécialité **Phénergan 2% crème** est défavorable dans l'indication de son autorisation de mise sur le marché « traitement local du prurit, en particulier les piqûres d'insectes ».

Toutefois, dans l'attente de la décision d'arbitrage ou non de l'Agence européenne (EMA), la Commission recommande un passage en prescription médicale obligatoire (PMO) de la forme topique de la spécialité Phénergan.

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

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant les spécialités Phénergan 0,1% sirop et 25 mg comprimé (chlorhydrate de prométhazine), et notamment les cas de mésusage (usage récréatif notamment) de la forme sirop et de surdosages volontaires, les troubles psychiatriques (hallucination, confusion, agitation, troubles de la conscience et somnolence) et les troubles moteurs (dyskinésie, dyskinésie tardive, akathisie, mouvements anormaux), Considérant l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées et donc la perte de chance pour les patients qui se verraient prescrire la spécialité Phénergan

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, considère, à l'unanimité⁵, que le rapport bénéfice/risque des spécialités **Phénergan 0,1% sirop et Phénergan 25 mg comprimé** dans l'indication suivante de leur autorisation de mise sur le marché « traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite, conjonctivite, urticaire » est défavorable.

Toutefois, dans l'attente de la décision d'arbitrage ou non de l'Agence européenne (EMA), la Commission recommande un passage en prescription médicale obligatoire (PMO) des formes sirop et comprimé de la spécialité Phénergan.

Nathalie DUMARCET n'est pas certaine que le phénomène de consommation de *Purple Drank*, qui certes constitue une situation nouvelle, s'avère suffisant pour justifier une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de cette spécialité. En effet, sa consommation ne déclenche pas d'effet indésirable nouveau.

Sylvain BOUQUET relève toutefois que, par extrapolation du phénomène observé pour la voie intraveineuse, l'augmentation de l'utilisation du Phénergan comprimé dans le cadre du *Purple Drank* pourrait être considérée comme susceptible de générer une explosion des effets indésirables.

Nathalie DUMARCET relève que le rapport du CRPV ne fait pas apparaître de telle hausse.

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

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Phénergan 25 mg comprimé (chlorhydrate de prométhazine), Considérant son positionnement en tant qu'alternative aux traitements de première intention pour les insomnies (benzodiazépines et apparentées), Considérant la recommandation de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de passer la spécialité Phénergan 25 mg comprimé en prescription médicale obligatoire, La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, considère, par 7 voix pour, 2 voix contre et 1 abstention⁶, que le rapport bénéfice/risque de la

⁴ Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, Philippe TRACOL

⁵ Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, Philippe TRACOL

⁶ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Claude SICHEL, et Nathalie TEINTURIER.

Voix contre : Francis ABRAMOVICI et Sylvain BOUQUET

Abstention : Philippe TRACOL

spécialité **Phénergan 25 mg comprimé** est favorable dans l'indication suivante de son autorisation de mise sur le marché « insomnies occasionnelles, insomnies transitoires ».

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

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Phénergan 2,5 %, solution injectable (chlorhydrate de prométhazine), et notamment les troubles psychiatriques (sommolence importante, altération de la conscience ou coma, associés à un état confusionnel, dysarthrie, vertiges), neurologiques (dyskinésie, hypotonie, myoclonie, hémiparésie, paresthésie, mouvements anormaux et syndrome extrapyramidal) et respiratoires,
Considérant l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées et donc la perte de chance pour les patients qui se verraient prescrire la spécialité Phenergan
*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, considère, à l'unanimité⁷, que le rapport bénéfice/risque de la spécialité **Phénergan 2,5%, solution injectable** est défavorable dans l'indication de son autorisation de mise sur le marché « traitement symptomatique de l'urticaire aiguë ».*

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

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant des spécialités Phénergan 0,1% sirop et Phénergan 25 mg comprimé (chlorhydrate de prométhazine)
Considérant les recommandations dans les troubles du sommeil de la Haute autorité de santé (HAS) et notamment la durée de traitement de 5 jours préconisée dans le traitement des insomnies occasionnelles et/ou insomnies transitoires,
Considérant la sensibilité aux médicaments du sujet âgé de 75 ans et plus en raison des modifications physiologiques et pathologiques
Considérant la liste des médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées de 75 ans ou plus (M.- L. Laroche, F. Bouthier, L. Merle, J.-P. Charmes)

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable, à l'unanimité⁸, aux propositions de modification suivantes du résumés des caractéristiques du produit (RCP) des formes orales de Phenergan :

- *modifier le nombre de comprimés par boîte : réduction à 5 comprimés par boîte (au lieu de 20 actuellement) ;*
- *renforcer les mentions relatives aux effets indésirables avec une mise à jour incluant les effets extrapyramidaux de type dyskinésie tardive, akathisie, mouvements anormaux (rubrique 4.8) ;*
- *renforcer les mentions de mise en garde afin d'ajouter le risque de diminution du péristaltisme intestinal pouvant aboutir à une occlusion intestinale voire une colite ischémique (rubriques 4.4 et 4.8) ;*
- *renforcer la mise en garde chez le sujet âgé de 75 ans et plus, avec l'ajout d'une utilisation déconseillée (rubrique 4.4) ;*
- *renforcer les mentions relatives aux interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions afin de s'aligner sur le dernier Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (rubrique 4.5) ;*
- *renforcer les mentions relatives aux propriétés pharmacodynamiques avec une mise à jour incluant les propriétés antagonistes dopaminergiques (rubrique 5.1).*

Catherine DEGUINES, Nathalie DUMARCET et l'évaluateur quittent la séance.

4.1.3 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tilcotil 20 mg, comprimé pelliculé sécable (ténoxicam) (Avis)

Sylvain GUEHO et un évaluateur rejoignent la séance.

Le Docteur Virginie BRES et le Docteur Dominique HILLAIRE-BUYS du Centre régional de pharmacovigilance de Montpellier rejoignent la séance, en visioconférence.

⁷ Francis ABRAMOVI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, Philippe TRACOL

⁸ Francis ABRAMOVI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, Philippe TRACOL

Virginie BRES indique que le ténoxicam a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1986. Il est, depuis 2009, commercialisé par le laboratoire Méda Pharma. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des oxicams auquel appartiennent aussi le piroxicam et le meloxicam. Il est commercialisé en France sous le nom Tilcotil. Ce dernier est indiqué à partir de 15 ans dans le traitement au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques et de certaines arthroses douloureuses et invalidantes, et dans le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes abarticulaires, d'affections aiguës post-traumatiques de l'appareil locomoteur, de certaines arthroses, et de lombo-radicalgies sévères. Le ténoxicam fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre d'une révision systématique des anciennes AMM. Dans ce contexte, l'ensemble des données de sécurité et d'efficacité ont été transmises au CRPV de Montpellier en juin 2015. Ce dernier a livré en septembre 2015, puis actualisé en janvier 2018.

Le nouvel avis de la Commission de la transparence, émis en février 2016, ne mentionne aucune nouvelle donnée d'efficacité, mais indique que le laboratoire a transmis de nouvelles données de tolérance, et précise que le RCP n'avait pas été modifié depuis la dernière évaluation. En revanche, une demande de variation de type II avec précision des libellés portant sur le risque de syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell ainsi que de mise à jour des interactions médicamenteuses avait été soumise. Virginie BRES précise que ni les nouvelles données de tolérance ni l'information concernant cette demande type II n'ont été remises au CRPV. Les annexes de l'AMM ont été mises à jour en février 2018, et l'AMM inclut désormais certaines informations revoyant aux mesures 4, 6 et 8 incluses dans le précédent rapport du CRPV.

Sur la base du PSUR couvrant la période 2009-2012, il apparaît que la France constitue le pays le plus consommateur de Tilcotil, mais que les chiffres de vente de ce dernier diminuent d'environ 14 %, avec 221 000 prescriptions en 2012 contre 160 000 en 2016.

L'avis de la Commission de transparence du 3 février 2016 rappelle que le service médical rendu (SMR) du Tilcotil reste important dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, l'arthrose, et les radicalgies. En revanche, le SMR reste modéré dans les rhumatismes abarticulaires et les lombalgies. Ainsi, dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, les radicalgies et les rhumatismes abarticulaires, les AINS représentent le traitement symptomatique d'action immédiate de première intention. Dans la prise en charge de l'arthrose et de la lombalgie, le paracétamol constitue l'antalgique de premier choix, les AINS étant administrés en deuxième intention.

Ces conclusions ressortent également de l'analyse des 77 études constituant le dossier d'AMM, menée dans le cadre du premier rapport du CRPV. Ce dernier a cependant noté une absence de données pour le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, le rhumatisme psoriasique et les affections aiguës post-traumatiques. L'examen des 124 études post-commercialisation et de 7 méta-analyses montre quant à elle qu'aucun essai randomisé versus un autre AINS ne démontre la supériorité du ténoxicam dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). S'agissant de la spondylarthrite ankylosante (SPA), un essai sur trois démontre la supériorité du ténoxicam.

Les données de sécurité reposent sur deux extractions de la BNPV, réalisées respectivement en avril 2015 et octobre 2017, sur le PSUR couvrant la période 2009-2012, ainsi que sur les données des essais cliniques et les données de la littérature.

La BNPV recense 564 cas de pharmacovigilance depuis la commercialisation du ténoxicam, pour 900 effets indésirables, dont 183 cas graves. 14 cas se sont soldés par une évolution fatale, dont 5 décès dus à l'effet (ulcère gastrique hémorragique, hématomérose, syndrome de Lyell, aplasie médullaire, abcès), 1 décès sans rapport avec l'effet, et 8 effets ayant pu entraîner le décès (saignement des voies gastro-intestinales, méléna, rectorragie, épidermolyse nécrosante, ulcération de l'œsophage et ulcère gastrique, entérocolite nécrosante avec choc, insuffisance rénale chronique avec œdème pulmonaire et affection cardiaque, et aplasie médullaire avec insuffisance rénale aiguë).

282 concernent le SOC Affection de la peau et du tissu sous-cutané, soit 34 % des effets indésirables recensés en lien avec le ténoxicam. En limitant l'analyse aux cas graves, la peau devient le deuxième organe le plus concerné. Les affections bulleuses constituent 34 % de ces effets. Elles incluent notamment deux syndromes de Lyell, cinq syndromes de Stevens-Johnson, un cas d'épidermolyse nécrosante, et un cas de nécrolyse épidermique toxique.

Le SOC Affections gastro-intestinales regroupe 24 % des effets, les hémorragies et les ulcères et perforations étant les plus fréquemment rapportés parmi les cas graves. Sept cas de ce SOC ont évolué vers le décès.

Le PSUR mentionne 20 cas, regroupant 44 effets indésirables, dont 28 graves. 12 de ces effets indésirables graves n'étaient pas listés dans le RCP. Ils sont issus de huit cas : un cas de méléna et ulcère gastrique, une augmentation de lipase et hyperéosinophilie, un état confusionnel avec hallucination et agitation, un cas présumé de DRESS, un décès soudain déclaré spontanément au titulaire de l'autorisation, et deux cas de la littérature.

D'après les données de sécurité de l'AMM, dans les études à court terme, le pourcentage d'effets secondaires est plus important avec le ténoxicam 40 mg qu'avec le ténoxicam 20 mg ou le piroxicam 20 mg. Aucune différence significative entre le ténoxicam et le piroxicam n'a été observée. Les troubles les plus fréquemment observés étaient de type digestif ou cutané. À plus long terme, le pourcentage de patients ayant présenté un effet secondaire est significativement plus important avec le piroxicam qu'avec le ténoxicam.

De la même façon, les essais post-commercialisation mettent principalement en évidence des effets gastro-intestinaux du ténoxycam. Aucune différence significative dans la survenue d'effets indésirables n'apparaît entre le ténoxycam et les groupes contrôles, ni entre les dosages à 20 ou 40 mg. Une moins bonne tolérance au ténoxycam a été rapportée dans quatre essais à court terme, mais cette démonstration ne s'étend pas aux essais à long terme.

Enfin, les données de la littérature ont associé une augmentation importante du risque avec le naproxène, le piroxicam et le kétorolac. Le risque étant potentiellement dose-dépendant, la longue demi-vie des oxicams et leur risque d'accumulation augmente potentiellement le risque lors de traitements supérieurs à quelques jours. S'agissant du risque de toxidermie bulleuse, il apparaît que la classe des oxicams est à plus haut risque que les autres familles d'AINS, et que le ténoxycam est au moins autant à risque que le piroxicam.

Cette évaluation conforme donc le profil de tolérance du ténoxycam en tant que produit, mais également au sein de sa classe pharmacologique et chimique. Le risque cutané est au cœur de cette évaluation.

Pour cette raison, le CRPV avait énoncé en 2015 les propositions suivantes :

- le ténoxycam ne doit pas être indiqué dans le traitement de la goutte, des troubles musculosquelettiques aigus ou des troubles post-traumatiques aigus ;
- le ténoxycam ne devrait être utilisé qu'en traitement de deuxième ligne en prise de courte durée pour le soulagement symptomatique de la douleur et de l'inflammation chez les patients souffrant de PR ou de SPA ;
- la première prescription de ténoxycam doit porter sur dix jours au maximum, et une réévaluation du traitement doit être effectuée avant une deuxième prescription ;
- le ténoxycam doit être contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux associés à des saignements, et à ceux ayant eu des réactions cutanées à un autre oxicam ou à un autre AINS ;
- la dose de ténoxycam doit être limitée à 20 mg par jour et devrait être revue régulièrement. Une posologie de 10 mg peut être suffisante chez la personne âgée ou l'insuffisant rénal ;
- le ténoxycam doit toujours être utilisé à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible ;
- la thérapie de combinaison avec des agents de gastro-protection doit être examinée attentivement pour tous les patients, en particulier les personnes âgées ;
- le ténoxycam ne doit pas être prescrit en association avec d'autres AINS ou anticoagulants.

UN EVALUATEUR ajoute que les études post-marketing ne font pas apparaître de différences entre le ténoxycam et les autres AINS, et relève que les principaux risques identifiés sont conformes au profil de sécurité mentionné dans le RCP.

L'avis de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé, outre les indications mentionnées précédemment, précise que le ténoxycam est remboursé à 65 %.

Les chiffres de ventes actualisés montrent une diminution régulière depuis 2013. Les ventes ont ainsi chuté de 76 % entre 2009 et 2017.

La variation notifiée en février 2018 prend en compte certaines des recommandations du CRPV. Les principales modifications concernent :

- la rubrique 4.2 du RCP, qui inclut un libellé européen concernant la population gériatrique, une limitation du traitement à la durée des symptômes et une précision concernant l'utilisation de la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte ;
- la rubrique 4.3, qui mentionne une contre-indication dans le cas d'antécédents d'hémorragies intestinales survenues au cours d'un traitement par AINS ;
- la rubrique 4.5, qui déconseille l'association les autres AINS, l'acide acétylsalicylique, et les héparines.

Il précise en outre qu'un PSUSA (*PSUR single assessment*) est en cours à l'échelle européenne, le rapport d'évaluation correspondant étant attendu en août 2018. Enfin, l'indication du Tilcotil ne pourra pas être modifiée sans réévaluation du rapport bénéfice/risque, ce qui nécessitera, le cas échéant, un arbitrage européen.

Pierre AMBROSI remarque que la goutte ne fait pas partie des indications de l'AMM du ténoxycam.

Virginie BRES répond que des essais ont été réalisés dans cette indication.

Pierre AMBROSI observe par ailleurs que, si l'indication du ténoxycam était restreinte aux rhumatismes inflammatoires, une première prescription de dix jours paraîtrait excessivement courte, au vu de la durée habituelle de traitement et de la rotation des anti-inflammatoires qu'il implique.

Dominique HILLAIRE-BUYS en convient, mais relève que le ténoxycam n'a pas été démontré comme étant supérieur aux autres AINS. Or, la réintégration régulière d'oxicams dans le traitement emporte un risque de pathologie bulleuse extrêmement grave, ce qui n'est pas le cas pour d'autres médicaments, comme le kétoprofène. Elle souligne qu'il n'existe pas, sur le plan pharmacologique, de données suggérant que l'inhibition de la cyclooxygénase s'épuise moins facilement en alternant entre un aryle propionique et un

oxicam. La rotation entre AINS lui semble donc relever davantage du ressenti clinique des patients que de la pharmacologie.

Pierre AMBROSI remarque que certaines des propositions du CRPV ont déjà été émises par la Commission de la transparence durant les dernières années, même s'il est vrai que l'avis rendu en 2016 par cette dernière sur le Tilcotil s'avère moins restrictif que ne l'était celui portant sur le Feldène.

Francis ABRAMOVICI suggère de consacrer une recommandation spécifique aux oxicams et de la placer en tête des préconisations, plutôt que de l'évoquer dans le même alinéa que les effets gastro-intestinaux, leur particularité résidant dans la fréquence et la gravité des affections bulleuses qu'ils entraînent . Il remarque en outre que les trois oxicams commercialisés présentent le même profil, et mériteraient donc d'être réexaminés.

Dominique HILLAIRES-BUYS abonde en ce sens, même si une des études précédemment citées suggère que le ténoxycam est à plus haut risque que le piroxicam, tandis que le meloxicam présente une utilisation plus confidentielle.

Dominique HILLAIRES-BUYS explique que la goutte est mentionnée car de nombreux articles relatent l'utilisation d'AINS, y compris des oxicams, dans cette indication.

En tous les cas, du point de vue de la pharmacovigilance, les oxicams présentent un profil de risque plus élevé que les autres AINS, et il conviendrait d'harmoniser les conditions d'accès et de remboursement du ténoxycam et du piroxicam. Elle rappelle ainsi que le risque d'effets indésirables pour la peau est multiplié par 20, voire par 40, avec l'utilisation d'oxicams, et que ce risque est encore augmenté si les oxicams sont réintroduits régulièrement. Il convient donc de mettre ce risque cutané en exergue et d'informer les prescripteurs sur le fait que ces produits ne doivent pas être considérés de la même façon que les autres AINS.

Pierre AMBROSI souhaite savoir si, d'après les experts, des faits nouveaux susceptibles de remettre en cause le rapport bénéfice/risque du ténoxycam sont apparus.

Dominique HILLAIRES-BUYS répond par la négative, dans la mesure où les alertes relayées par le CRPV avaient déjà été soulevées, sans susciter de réactions.

Sylvain GUEHO précise que les substances actives des AINS n'ont jamais été comparées entre elles. Il n'est donc pas possible de conclure à la supériorité d'un AINS par rapport à un autre.

En outre, un arbitrage européen portant sur l'ensemble des AINS a été lancé en 2004. Certains AINS ont, dans ce cadre, fait l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice/risque, ce qui a conduit à dégrader l'indication du piroxicam, en raison de ses effets cutanés, qui n'avaient pas été observés pour le ténoxycam.

Le meloxicam est également suivi au niveau européen, notamment par la France, qui est rapporteur sur ce produit. Ses effets indésirables, notamment cutanés, sont connus, mais aucun signal nouveau qui justifierait une réévaluation du rapport bénéfice/risque n'a été détecté.

En l'état actuel des connaissances disponibles, le rapport bénéfice/risque du ténoxycam ne semble pas devoir être remis en cause. Un renforcement de la communication sur ces effets indésirables peut cependant être envisagé.

Dominique HILLAIRES-BUYS s'étonne que le rapport bénéfice/risque du piroxicam ait été révisé en raison du risque cutané, et que cette réévaluation n'ait pas été étendue au ténoxycam. La sensibilisation des prescripteurs au risque cutané lui semble en tous les cas s'imposer, ne serait-ce que parce que de nombreux médicaments utilisés dans le traitement de la PR ou de la SPA entraînent des effets cutanés.

Francis ABRAMOVICI croit savoir que les effets cutanés sont aussi répandus pour les trois oxicams. Il demande donc comment s'explique la dégradation, au niveau européen, de l'indication du piroxicam, et non des deux autres oxicams.

Sylvain GUEHO pourra réétudier le dossier tel qu'il avait été mené en 2004 à l'échelle européenne. Dans l'attente, les remarques formulées par la Commission pourront être relayées durant la phase de commentaires du PSUSA.

Francis ABRAMOVICI souligne que l'ampleur des prescriptions, dans les services d'urgences, de kétoprofène pour la moindre douleur dénote un usage excessivement répandu des AINS pour des pathologies parfois bénignes, au vu des effets secondaires de ces médicaments.

Sylvain GUEHO rappelle cependant que toutes les recommandations préconisent déjà le paracétamol en première intention pour le traitement symptomatique de la douleur. Il n'est donc pas certain que la révision de

l'ensemble des rapports bénéfice/risque des AINS constitue la solution la plus adaptée pour promouvoir leur bon usage.

Pierre AMBROSI confirme que la problématique actuelle semble relever du bon usage plutôt que de la réévaluation du rapport bénéfice/risque, et donc de la Commission de la transparence de la haute autorité de santé (HAS) plutôt que de l'ANSM.

Patrick MAISON rappelle que les débats de ce jour ne portent pas sur une réévaluation, mais sur une révision du rapport bénéfice/risque.

Virginie BRES et Dominique HILLAIRE-BUYS quittent la séance (en visioconférence).

Francis ABRAMOVICI suggère d'insister sur les risques de manifestations bulleuses ainsi que sur leurs mécanismes de gravité, liés notamment à la répétition des prescriptions, et de faire remonter ces effets indésirables dans la liste des informations transmises aux praticiens. Une distinction claire devrait donc être effectuée, dans le RCP, entre le risque cutané et le risque gastro-intestinal.

Claude SICHEL ajoute qu'il convient également de mettre en exergue le risque d'association avec les anticoagulants.

Pascale DUGAST relève que le RCP du Feldène est beaucoup plus développé que celui du Tilcotil. Il lui semblerait important que les effets indésirables liés à l'usage des différents oxicams soient présentés de façon homogène.

Sylvain GUEHO explique qu'il s'avère très difficile d'obtenir l'homogénéisation d'une classe lorsqu'un produit dispose d'une AMM nationale, comme le Tilcotil, tandis que les autres disposent d'une AMM européenne. Harmoniser l'ensemble des RCP à l'échelle européenne supposerait en effet de solliciter l'ensemble des titulaires concernés, princeps et génériques, et de parvenir à un consensus. L'ANSM peut en revanche modifier, au moins partiellement, le RCP du Tilcotil, et utiliser la procédure de PSUSA pour faire remonter les commentaires formulés en Commission et tenter d'enclencher une future modification de l'AMM.

L'EVALUATEUR précise que l'association avec les anticoagulants oraux est déconseillée dans le RCP du Tilcotil. Environ un tiers des mentions de la rubrique 4.4 évoquent en outre les effets cutanés. En revanche, la rubrique 4.3, relative aux contre-indications, gagnerait à être enrichie.

Pierre AMBROSI met au vote la proposition d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, présentées, concernant la spécialité Tilcotil (ténoxicam) et notamment le sur-risque d'affections de la peau, parmi lesquelles les affections bulleuses (syndrome de Stevens Johnson, syndromes de Lyell notamment),
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, recommande, à l'unanimité⁹, que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité Tilcotil (ténoxicam) soit modifié afin que le sur-risque cutané particulier, par sa gravité et sa fréquence, par rapport aux autres AINS, soit mentionné.*

4.2 Vigilance et surveillance des produits de santé (par exemple les mesures à prendre suite à des signaux de vigilance, des erreurs médicamenteuses ou des usages non conformes de produits de santé ou suite à des études de pharmaco-épidémiologie) (Information)

4.2.1 Enquête de pharmacovigilance sur les coxibs [anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)] : résultats (Information)

Sylvain GUEHO indique que le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) a, en juillet 2017, revu les suivis nationaux du celecoxib, du parecoxib, et de l'etoricoxib.

Le celecoxib, qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2000, est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la PR, et de la SPA.

Le parecoxib dispose d'une AMM depuis 2002 dans le traitement à court terme des douleurs postopératoires. Enfin, l'etoricoxib a obtenu son AMM en 2008 dans le traitement symptomatique de l'arthrose.

⁹ Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL

S'agissant du parecoxib, le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) a noté une stabilisation des ventes à un niveau très faible depuis 2014. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté, et le profil de sécurité est entièrement repris dans l'AMM.

Pour ce qui est du celecoxib, un mésusage ayant été identifié, le CRPV recommandait des précisions sur les effets indésirables et les signaux potentiels attendus. Il a été décidé de procéder à cette analyse dans le cadre du PSUR suivant.

Enfin, l'etoricoxib, qui est lui aussi peu prescrit, affiche un profil de sécurité conforme aux attentes et à son AMM. Il faut noter la commercialisation prochaine de génériques pour les doses de 90 et 120 mg.

Au regard de ces éléments, le CTPV a conclu le 4 juillet 2017, à une clôture du suivi national sur le parecoxib et sur le celecoxib, ce dernier devant toutefois faire l'objet de commentaires dans le cadre du PSUSA, dont le rapport sera transmis le 9 juillet 2018. Pour l'etoricoxib, il est proposé de clore le suivi actuel pour Arcoxia 30 et 60 mg, mais de poursuivre un suivi national *a minima* pour ces doses, et d'ouvrir un suivi national sur l'ensemble du profil de risque pour les doses de 90 mg et 120 mg.

Pour l'heure, l'ensemble des génériques autorisés portent sur des doses de 30 ou 60 mg, seul l'etoricoxib cipla étant en cours d'instruction pour des doses de 90 et 120 mg.

Le Président clôt la séance à 16 heures 25.

Pierre Ambrosi
Le président de la Commission de suivi du rapport entre les
bénéfices et les risques des produits de santé