
Compte rendu de la séance du 13 décembre 2016

Approuvé le 11 avril 2017

Membres de la Commission présents :

Francis ABRAMOVICI
Pierre AMBROSI
Joël ANCELLIN
Sylvain BOUQUET
Pascale DUGAST
Catherine DUMARTIN
Lise DURANTEAU
Agnès FOURNIER
Bernard GLATT
Annie-Pierre JONVILLE-BERA
Véronique OLIVIER
Antoine PARIENTE
Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Estelle POINTAUX
Claude SICHEL
Catherine SGRO
Nathalie TEINTURIER
Philippe TRACOL

Membres de la Commission absents ou excusés :

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) :

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

Intervenants de l'ANSM :

Philippe CAVALIÉ, direction de la surveillance (SURV) - Référent Economie des produits de santé
Rosemary DRAY-SPIRA, DSSE - Pôle épidémiologie des produits de santé, Chef de pôle
Céline DRUET, direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO), directrice adjointe
Nathalie DUMARCET, direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (INFHEP), chef de produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares
Claire FERARD, direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE) - Pôle stratégie européenne et internationale (SEI), représentante française au PRAC
Brigitte HEULS, direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS), Directrice
Caroline LABORDE, direction DSSE, Pôle stratégie européenne et internationale (SEI), coordinateur International et suppléante de la représentante française au PRAC
Alexandre STOEHR, direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (INFHEP), Pôle produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares, évaluateur

Autres participants :

Marion BERTRAND, ANSM, direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE) - Pôle épidémiologie des produits de santé

Muriel ECHEMANN, ANSM, direction CARDIO, équipe produits endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie, évaluateur pharmacovigilance

Béatrice POROKHOV, ANSM, direction de la surveillance (SURV), pôle pharmacovigilance, addictovigilance, évaluateur surveillance bénéfique/risque

Martial BRICLOT, société Ubiquis, rédacteur

Nicolas BOHIN, société les Films de l'Arche,

Audrey MOTTIER, société les Films de l'Arche, réalisatrice

Claude POUPARD, société les Films de l'Arche

Autres participants invités (en audioconférence) :

Docteur Mélanie MOLTENIS, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon pour le dossier relatif à la spécialité Météospasmyl® (citrate d'alvéine /siméticone)

Ordre du jour réalisé

1	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
1.1	Implants mammaires : signal de vigilance (cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules) et résultats de l'étude sur la nature des textures	4
1.2	Diane35®	5
1.3	Rapport sur les évolutions des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015	5
2	RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE (PRAC) LORS DE LA REUNION DES MOIS DE JUILLET A DECEMBRE 2016 (INFORMATION)	6
3	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 21 JUIN 2016 (AVIS)	9
4	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	9
5	DOSSIERS THEMATIQUES	10
5.1	Vigilance et surveillance des produits de santé (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)	10
5.1.1	Résultats de l'étude « Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2 » (Information)	10
5.2	Modifications substantielles des autorisations de mises sur le marché des médicaments notamment des modifications des conditions de prescription et de délivrance des produits (CPD) et des résumés des caractéristiques des produits (RCP)	12
5.1.2	Modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités Toctino® 10 mg et 30 mg, capsule gélule molle (alitrétinoïne) (Avis)	12
5.3	Révision du rapport bénéfice/risque des produits de santé	14
5.1.3	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Météospasmyl® (citrate d'alvéine /siméticone) (Avis)	14
6	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	17

La séance est ouverte à 13 heures 08.

Le quorum est atteint avec 15 membres présents à l'ouverture de la séance. Agnès Fournier, Francis Abramovici et Lise Duranteau rejoignent la séance au cours du point 1, soit 18 membres présents.

1 Point d'actualité (Information)

1.1 Implants mammaires : signal de vigilance (cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules) et résultats de l'étude sur la nature des textures

Brigitte HEULS présente un point de situation sur les lymphomes anaplasiques à grandes cellules du sein associés aux implants mammaires.

Elle indique que les 31 cas rapportés à l'ANSM et confirmés par une seconde lecture anatomopathologique par le réseau LYMPHOPATH, étaient tous associés à des implants mammaires.

Les femmes concernées par ces pathologies ont en moyenne 59 ans, avec des antécédents de reconstruction ou de pose pour chirurgie esthétique, les premiers étant plus nombreux que les seconds, ce qui ne correspond pas à la proportion habituelle de pose des implants mammaires en France.

La durée moyenne d'implantation est très difficile à connaître dans ces situations. En effet, le lymphome est en moyenne diagnostiqué 13 ans après la première pose d'un implant mammaire et six ans après la pose du dernier implant. Chez ces femmes, les multi-implantations sont fréquentes. Il est donc difficile de déterminer les responsabilités particulières d'un implant plutôt qu'un autre. De plus, la date d'implantation n'est pas toujours connue.

Les signes cliniques les plus fréquents sont les épanchements péri-prothétiques et l'augmentation du volume du sein. Les autres symptômes n'ont pas de caractéristiques particulières.

Dans le cadre du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) mis en place par l'Agence¹, les experts ont évoqué la possible relation entre la texture de l'enveloppe des implants concernés et la survenue de ces lymphomes anaplasiques. Les données de biocompatibilité ont été analysées, en particulier les rationnels apportés par les fabricants pour justifier la non-réalisation des tests de biocompatibilité.

Un point d'information a été publié² concernant cette analyse et il est demandé aux fabricants de réaliser des compléments d'étude sur les modèles texturés.

Depuis septembre 2016, tous les fabricants mettant sur le marché français un implant ont proposé leur plan d'étude complémentaire et, dans un délai d'un an, les compléments sur les études fournies seront connus. La majorité des plans d'études proposés pour cette analyse de la biocompatibilité sont acceptables.

Par ailleurs, des études ont été engagées, qui ont été présentées à la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et qui portaient sur l'analyse de la texture des implants.

En effet, aucune définition harmonisée de la description des textures des implants n'était disponible. Une équipe de Montpellier a procédé à des analyses microscopiques sur toutes les gammes de texture proposées par les fabricants. Plus de 600 échantillons ont ainsi été analysés. Les résultats de l'étude ont récemment été communiqués et feront l'objet d'une publication au début de l'année 2017. Il sera alors possible de savoir si les implants sont vraiment lisses, microtexturés ou macrotextrés.

Une seconde étude, financée par l'ANSM, est actuellement conduite par le Centre de recherche de cancérologie de Lyon (CRCL). Elle a pour objectif de confirmer ou non l'impact de la texture dans l'apparition de lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Elle durera deux ans et comporte deux parties : l'implantation d'une série d'échantillons avec des textures différentes chez des souris en juin 2016 et la pose d'une seconde série d'échantillons d'implants de fabricants différents en septembre 2016. Les résultats de cette étude seront connus fin 2017.

L'Institut National du Cancer (INCa) a par ailleurs financé une étude, au sujet des mécanismes immunoallergiques qui peuvent éventuellement être en cause dans la survenue de ces lymphomes anaplasiques.

A ce jour, aucune marque d'implant mammaire ne semble particulièrement concernée.

Agnès FOURNIER rejoint la séance.

Bernard GLATT demande des précisions sur le pic survenu en 2015.

¹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lymphome-Anaplasique-a-Grandes-Cellules-associe-aux-implants-mammaires-LAGC-AIM-Point-sur-les-investigations-en-cours-Point-d-Information>

² <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Biocompatibilite-des-implants-mammaires-a-surface-texturee-Resultats-des-investigations-Point-d-Information>

Brigitte HEULS répond que ce pic correspond à un effet de « notoriété ». Ceci peut aussi être en lien avec une durée d'implantation cohérente avec la réintroduction des implants mammaires sur le marché.

1.2 Diane35®

Nathalie DUMARCET présente un point d'information sur Diane35® et notamment les résultats des études demandées dans le cadre du Plan de gestion des risques (PGR).

Elle rappelle que cette spécialité a fait l'objet d'un arbitrage européen, qui s'est terminé en 2013. Suite à la discussion qui avait été engagée au sujet de son indication, Diane35® est à présent indiqué dans le traitement de l'acné modérée à sévère, en deuxième intention (après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques). Dans la mesure où Diane35® est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux. Cette mention dans la rubrique « indications » fait figure de mise en garde.

L'Agence avait par ailleurs plaidé pour indiquer que Diane35® est un œstroprogestatif et non un « contraceptif hormonal », mais cela n'a pas été retenu par la Commission européenne.

Monsieur ABRAMOVICI rejoint la séance.

Diane35® a été suspendue en France de février à août 2013, année qui marque une chute des ventes. Le produit a été remis sur le marché en septembre 2013 et il est désormais moins prescrit qu'avant l'arbitrage. Toutes les prescriptions se sont recentrées sur le princeps Diane35® et, entre 2015 et 2016, les prescriptions ont légèrement augmenté, d'environ 2,5 %.

Le risque thromboembolique de Diane35® était comparable à celui des contraceptifs de 3^{ème} et de 4^{ème} générations. Il multipliait donc par quatre le risque thromboembolique veineux par rapport à une femme qui n'est pas sous contraception.

Trois études ont été menées suite à l'arbitrage européen. Elles portaient sur l'évaluation des caractéristiques des prescripteurs, avant et après l'arbitrage, à partir des bases des données de trois pays, Hollande, Royaume-Uni et Italie.

Deux d'entre elles portaient sur les caractéristiques des prescriptions : respect des indications, concomitance avec d'autres contraceptifs...

La troisième étude portait sur la connaissance du risque thromboembolique des prescripteurs.

Il ressort de ces études que la contraception représente de 7 % à 20 % des prescriptions. L'usage concomitant avec un autre contraceptif oral est de l'ordre de 3 % et ce niveau a été jugé acceptable par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Cinquante pour cent des médecins ont bien reçu le matériel éducationnel. L'autre moitié disait ne pas l'avoir reçu, mais tous avaient une bonne connaissance du risque thromboembolique veineux.

Le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a jugé que le matériel éducationnel et l'information dispensée suite à l'arbitrage étaient bien passés auprès des professionnels de santé, que les prescriptions restaient dans le cadre d'un bon usage et qu'au niveau national, il était possible de procéder à une nouvelle campagne d'information. L'Agence prendra donc contact avec le laboratoire titulaire de l'AMM de Diane 35 sur ce sujet, pour relancer une campagne *via* internet.

Sylvain BOUQUET demande des précisions sur les prescripteurs en France.

Nathalie DUMARCET répond que les généralistes représentent 60 % d'entre eux.

Claude SICHEL propose de préciser « par voie orale » dans le libellé d'indications, après « contraception hormonale », pour éviter la confusion avec les stérilets hormonaux.

Nathalie DUMARCET remarque que ce libellé a déjà fait l'objet de nombreuses discussions et d'un consensus entre les 27 Etats membres.

1.3 Rapport sur les évolutions des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015

Un évaluateur présente les données issues du rapport sur l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015.

Il indique que ce rapport, qui sera publié rapidement³, couvre les trois Plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques engagés de 2000 à 2015, sur les secteurs ambulatoire et hospitalier. Il ne concerne que les antibiotiques à usage systémique (classés en J01, classification Anatomique Thérapeutique

³ <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
ANSM - CR Com suivi B/R du 13/12/2016

Chimique/OMS), et se base sur les déclarations de ventes annuelles reçues par l'ANSM. Des sources complémentaires issues de l'Assurance-maladie (Open Medic) ont également été utilisées, ainsi que des données du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), pour comparer la consommation française à celle des autres pays d'Europe.

Les données montrent une très importante baisse de la consommation entre 2000 et 2005, puis des évolutions fluctuantes ainsi qu'une baisse globale de la consommation de 2,8 % entre 2005 et 2010. En revanche, la consommation est en hausse de 5,4 % entre 2010 et 2015.

La consommation d'antibiotiques en ville représente 93 % de la consommation totale en France. La baisse observée au début des années 2000 correspond au premier Plan antibiotiques et à la première campagne de l'Assurance-maladie. Les Plans suivants ont cependant eu moins d'impact.

Lise Duranteau rejoint la séance.

La cartographie par régions fait apparaître que la région des Pays-de-la-Loire témoigne d'une consommation d'antibiotiques plutôt modérée, contrairement à la région Nord-Pas-de-Calais qui est celle où la consommation est la plus importante. Des écarts significatifs se constatent donc entre les régions, mais il faudrait également tenir compte de l'état de santé des populations, des structures démographiques et socioéconomiques pour analyser ces résultats. Des travaux complémentaires seraient nécessaires pour mieux comprendre ces écarts de consommation.

Les données de prescription issues de l'Échantillon Permanent de la Prescription Médicale (EPPM de l'IMS-HEALTH) montrent ainsi que les affections ORL et des voies respiratoires basses sont à l'origine de deux prescriptions sur trois en 2015.

Pour le secteur hospitalier, la consommation pour 1 000 habitants et par jour en nombre de Doses Définies Journalières (DDJ) constitue le premier indicateur. Le second indicateur se rapporte à la consommation DDJ à 1 000 jours d'hospitalisation. La population française s'accroît, alors que le nombre de journées d'hospitalisation décroît, ce qui explique pourquoi les courbes ne varient pas de façon parallèle. Le second indicateur pose des problèmes d'interprétation sur une longue période, puisque les évolutions des modalités de traitement se traduisent par une réduction des durées moyennes de séjour, qui n'a pas pour corolaire une réduction proportionnelle de la quantité d'antibiotiques prescrits. Une augmentation de la consommation apparente par journée d'hospitalisation peut donc se produire.

En 2015, outre la France, les pays les plus consommateurs d'antibiotiques étaient la Grèce, la Roumanie et l'Italie. Les pays scandinaves, les Pays-Bas et l'Allemagne sont quant à eux les pays les moins consommateurs. De 2000 à 2015, aucun changement majeur ne s'observe au niveau européen. Seule la Grande-Bretagne qui était peu consommatrice d'antibiotiques en 2000 a tendance à se rapprocher de la moyenne européenne en 2015.

Il ne présente pas la cartographie des consommations à l'hôpital en Europe parce que certains pays européens sont manquants et que la consommation française est proche de la consommation moyenne européenne.

Pierre AMBROSI demande si l'on connaît les raisons pour lesquelles la Grande-Bretagne et l'Allemagne sont peu consommatrices d'antibiotiques.

L'évaluateur répond que les pays peu consommateurs d'antibiotiques sont généralement des pays qui consomment peu de médicaments en général.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA remarque que la Grèce et les pays très consommateurs doivent faire face à des multi-résistances, ce qui est moins le cas en France.

L'évaluateur confirme ce problème des bactéries multi-résistantes (BMR) en Grèce.

Bernard GLATT demande des précisions au sujet des pathologies associées à la baisse de la consommation d'antibiotiques de 2000 à 2005.

L'évaluateur répond que des travaux ont été conduits sur cette période, montrant que la baisse des prescriptions était notamment liée aux syndromes grippaux et aux pathologies hivernales.

2 Retour d'information des dossiers examinés par le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) lors de la réunion des mois de juillet à décembre 2016 (Information)

Les évaluateurs rejoignent la séance pour présenter les faits marquants examinés par le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors de ses réunions de juillet à décembre 2016.

Un évaluateur explique que les faits marquants présentés sont essentiellement issus des arbitrages en cours.

Le premier arbitrage concerne le Zydelig®, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée en 2014. L'Idelasib est indiqué en association au Rituximab, dans le traitement de patients adultes atteints de leucémies lymphoïdes chroniques et ayant reçu au moins un traitement antérieur. Il est également utilisé comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. Il peut aussi être utilisé en monothérapie, dans le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

En mars 2016, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) a initié un arbitrage européen (article 20), en raison de l'augmentation de la mortalité dans des études cliniques récentes avec l'Idelasib en comparaison aux groupes placebo. Cette augmentation de la mortalité était principalement liée à des infections, surtout des pneumonies à pneumocytis et CMV, ainsi qu'à des événements indésirables graves, principalement dans les six premiers mois de traitement. Le laboratoire a alors arrêté les études en cours et a dispensé des informations aux investigateurs. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a également mis en place un groupe d'experts dans le cadre de cet arbitrage.

En juillet 2016, le PRAC a émis des recommandations finales, adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) en juillet également. Le rapport bénéfice/risque demeure favorable pour l'Idelasib dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome folliculaire (LF). L'initiation reste possible chez les patients atteints de LLC et présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Une prophylaxie est cependant recommandée contre les infections à *pneumocystis jirovecii* durant tout le traitement et jusqu'à 2 à 6 mois après l'arrêt d'Idelasib, ainsi qu'une surveillance NFS. Il est également recommandé de ne pas initier de traitement chez les patients avec infection généralisée. Une lettre aux prescripteurs a été diffusée dans les différents Etats membres le 22 août 2016.

Le deuxième arbitrage, lancé en mai 2016, concerne les antiviraux d'action directe de l'hépatite C. Il s'agissait d'évaluer le risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients traités pour infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Cette réactivation est déjà prise en compte dans les recommandations thérapeutiques, mais pourrait être accrue avec les antiviraux d'action directe, du fait de leur action plus puissante sur le virus C et de l'absence d'impact sur le virus B, contrairement à l'interféron utilisé antérieurement. Ces cas de réactivation ont été rapportés dans la littérature et soulevés lors du comité technique de pharmacovigilance de décembre 2015. Cet arbitrage concerne également l'évaluation du risque de carcinome hépatocellulaire, suite à la publication d'une étude espagnole ayant montré une augmentation de l'incidence de récurrence précoce chez les patients traités par ces antiviraux.

Le PRAC a souhaité analyser toutes les données disponibles et l'EMA a sollicité un groupe d'experts réuni en septembre, qui a émis un avis sur la liste de questions adoptées par le PRAC ainsi que sur les recommandations à émettre face à ces risques.

En décembre, le PRAC a finalisé cet arbitrage et a émis des recommandations. Concernant la réactivation du VHB chez les patients traités pour infection par VHC, il recommande ainsi une mise à jour des résumés des caractéristiques de produits (RCP), afin de rappeler aux prescripteurs la nécessité de réaliser systématiquement avant l'instauration du traitement un dépistage du virus de l'hépatite B. Les patients co-infectés par le VHB et le VHC doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement pour le risque de réactivation du VHB et pris en charge selon les recommandations thérapeutiques en vigueur.

Concernant le risque de carcinome hépatocellulaire, le PRAC n'a pas été en mesure de rendre un avis définitif et souhaite que les laboratoires conduisent des études additionnelles. Il recommande de se conformer aux guidelines thérapeutiques et de surveiller régulièrement les patients cirrhotiques ou ayant une fibrose avancée pour le risque de carcinome hépatocellulaire, même en cas de réponse virologique soutenue au traitement.

L'ANSM souhaite aussi informer sur les autres signaux, avec les antiviraux d'action directe de l'hépatite C, étroitement surveillés par le PRAC (cas d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'aggravation d'une hypertension artérielle pulmonaire préexistante chez des patients traités par association d'antiviraux contenant du sofosbuvir). L'ANSM rappelle l'importance d'une prise en charge précoce de cette pathologie pour en améliorer le pronostic, de prendre en compte ce signal dans le suivi des patients recevant des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C et de procéder à une notification d'effets indésirables le cas échéant. Il s'agit aussi de la survenue de cas d'arythmies cardiaques (bradycardie et troubles de la conduction) chez des patients traités par association d'antiviraux à base de sofosbuvir. L'ANSM rappelle l'importance de prendre en compte l'existence de ces signaux de sécurité dans la pratique clinique, notamment chez les patients ayant une maladie hépatique avancée ou présentant une cardiopathie.

Ce point d'information rappelle en outre la recommandation de septembre 2016, pour l'ajout d'une mention dans le RCP de tous les antiviraux d'action directe concernant les patients traités par anti-vitamines K, afin de rappeler la nécessité d'une surveillance étroite de l'INR chez ces patients.

Un autre arbitrage en cours concerne les produits de contraste contenant du gadolinium, utilisés comme produits diagnostiques afin d'améliorer le contraste des images lors des procédures d'IRM. En mars 2016, le PRAC a ainsi initié un arbitrage européen (article 31) pour évaluer les données disponibles sur l'accumulation

du gadolinium dans les tissus. L'EMA a sollicité un groupe d'experts dans le cadre de cet arbitrage, qui s'est réuni en septembre et qui considère qu'il existe une différence au niveau du risque potentiel d'accumulation du gadolinium dans le cerveau entre les produits de type macrocyclique et ceux de type linéaire, notamment après utilisations multiples. Au vu de leurs propriétés diagnostiques, les produits de type macrocyclique peuvent être utilisés dans toutes les indications, à l'exception de l'imagerie du foie (Multihance® et Primovist® spécifiquement indiqués).

En décembre, le PRAC a émis des recommandations préliminaires concernant la balance bénéfique/risque de ces produits qui reste favorable pour les produits de contraste de type macrocyclique (Gadovist®, Prohance®, Dotarem®, Artirem®), pour Primovist® et Magnevist® en intra-articulaire et pour Multihance® dans l'indication imagerie du foie. La balance bénéfique/risque serait toutefois considérée comme négative pour Omniscan®, Optimark® et Magnevist® en intra-veineux, ainsi que Multihance® dans les indications autres que l'imagerie du foie. Une nouvelle liste de questions a été adoptée par le Comité, pour laisser la possibilité aux laboratoires de fournir toutes les données non déjà soumises sur les risques et sur le bénéfice de leurs produits dans l'indication de l'AMM, en particulier pour les linéaires, de discuter dans quelle indication leur produit pourrait avoir une utilité clinique importante.

Un autre arbitrage concerne les facteurs VIII recombinants, utilisés pour le traitement des patients hémophiles. En mai 2016, le PRAC avait étudié les résultats d'une méta-analyse sur trois études observationnelles dont les résultats étaient en accord avec les conclusions de l'arbitrage européen finalisé en 2013. Cette méta-analyse a cependant mis en évidence la tendance d'un risque plus élevé de développement d'anticorps pour KOGENATE par rapport à ADVATE chez les patients naïfs. Le PRAC a lancé un arbitrage en juillet (article 31), pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles A initiant un traitement par facteurs VIII de la coagulation recombinants ou dérivés du plasma. En novembre, le PRAC a conclu que l'ensemble des données disponibles à ce jour ne supporte pas une différence de risque de développement d'inhibiteurs entre les facteurs VIII recombinants et ceux dérivés du plasma, le rapport bénéfice/risque de l'ensemble des facteurs VIII est inchangé et demeure favorable.

Une seconde liste de questions a été adoptée pour les titulaires d'AMM, leur demandant de discuter les propositions du PRAC de mise à jour du RCP et de la notice, pour l'ensemble des facteurs VIII, et de discuter quelles études additionnelles pourraient être mises en place, afin de mieux caractériser le risque de développement d'inhibiteurs. Le PRAC va solliciter l'avis du Blood Products Working Party (BPWP) sur les libellés des sections 4.8 et 5.1 du RCP, et de la notice patients, tels que proposés par le PRAC pour l'ensemble des facteurs VIII, ainsi que sur le plan de communication à mettre en place à la fin de l'arbitrage et sur l'utilité de considérer la mise en place d'autres études afin de mieux caractériser les propriétés immunogéniques des facteurs VIII. Ces deux dernières questions vont être également posées au groupe d'experts déjà sollicité par l'EMA dans le cadre de cet arbitrage. Une prochaine discussion est prévue au PRAC en mars 2017.

Un évaluateur explique ensuite que les spécialités de la classe des rétinoïdes (formes orales ou topiques) surtout indiquées en dermatologie, mais aussi en cancérologie ont un effet tératogène bien connu, surtout pour les rétinoïdes administrés par voie orale, la grossesse étant absolument contraindiquée. Ces rétinoïdes présentent également des risques neuropsychiatriques. Le PRAC a considéré qu'il était nécessaire de lancer un arbitrage pour toutes ces spécialités pour réviser et harmoniser l'information des produits et les mesures de réduction des risques (plan de prévention des grossesses) pour l'ensemble de la classe des rétinoïdes.

En décembre, une nouvelle liste de questions a été élaborée. Une audition publique sera organisée au début du mois de mars et réunira de cinq à vingt personnes (dermatologues, gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens et patients). Le PRAC réexaminera ces molécules en mai 2017.

Un autre arbitrage européen porte sur le risque d'amputation du membre inférieur (orteils) avec les molécules de la classe des inhibiteurs du co-transporteur sodium – glucose de type 2 (SGLT2) indiquées par voie orale chez certains patients diabétiques de type 2. Il était initialement limité à la canagliflozine, et, lors de la réunion de juillet 2016, il a été décidé d'étendre l'arbitrage à toutes les molécules de la classe (dapagliflozine, empagliflozine). A ce stade malgré les réponses apportées par les titulaires des AMM le mécanisme responsable de cette augmentation du risque n'a pas été clairement identifié, mais une hypovolémie ou une déshydratation pourrait jouer un rôle. Il est à signaler que l'affinité pour les récepteurs SGLT1 et 2 varie d'une molécule à l'autre. Cet arbitrage sera à nouveau discuté au PRAC en février 2017, pour une mise à jour des informations produits et du plan de gestion de risque (risque important identifié pour les spécialités à base de canagliflozine et risque potentiel important pour les spécialités à base de dapagliflozine et d'empagliflozine), et communication aux professionnels de santé.

Lors de la dernière réunion de l'année 2016, suite à un signal de la Croatie, l'EMA a entamé une revue des médicaments à base de méthylprednisolone par voie injectable et contenant du lactose en tant qu'excipient. La méthylprednisolone est un corticoïde qui, administré par voie injectable, est indiqué, entre autres, dans le traitement des réactions allergiques aiguës.

Il s'agit d'AMM anciennes, obtenues par des procédures nationales dans de nombreux pays de l'UE. La présence de lactose dans la composition de ces médicaments peut entraîner la présence de protéines de lait de vache à l'état de traces, susceptibles de déclencher des réactions d'hypersensibilité chez les sujets allergiques aux protéines du lait. L'injection de ces médicaments chez ces patients peut également aggraver la réaction allergique initiale conduisant à l'augmentation inappropriée des doses injectées. Une procédure

d'arbitrage (article 31) a donc été lancée avec ces médicaments à base de méthylprednisolone par voie injectable chez les patients allergiques aux protéines du lait et le PRAC a demandé aux titulaires des AMM d'évaluer les données disponibles concernant le risque d'allergies à ces médicaments, pour envisager la mise en place de mesures de minimisation du risque. La prochaine discussion aura lieu au PRAC de mars 2017.

Suite aux résultats de l'analyse intermédiaire d'une étude clinique de phase II versus placebo, RISE-IIP, le PRAC signale également l'augmentation de la mortalité chez les patients avec hypertension pulmonaire associée à une pneumonie interstitielle idiopathique traités par Riociguat. Au PRAC de juin 2016, une mise à jour du RCP a été décidée, avec contre-indication chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique et il a été décidé d'ajouter les résultats de l'étude RISE-IIP. Une lettre a aussi été adressée aux professionnels de santé pour les informer des résultats de l'étude RISE-IIP et décourager l'utilisation hors-AMM chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique. Il a par ailleurs été demandé aux titulaires d'AMM de mettre à jour le plan de gestion de risques, ainsi que le rapport de l'étude RISE-IIP, en incluant les données en ouvert.

Lors de la réunion du mois de novembre 2016, l'analyse des données n'a pas permis d'identifier un mécanisme d'action pouvant expliquer ce phénomène, ni de mettre en évidence des sous-groupes de patients à risques. Le PRAC a alors considéré que le signal était clos.

Pierre AMBROSI demande si une lettre a été envoyée aux prescripteurs concernant le gadolinium.

Un évaluateur répond de façon négative. Cependant, un courrier pourrait être envoyé à l'issue de l'arbitrage en cours.

Pierre AMBROSI demande si des produits comme le Magnevist® pourraient être suspendus.

Un évaluateur répond que le rapport bénéfice/risque du Magnevist® reste favorable en intra-articulaire. Le groupe d'experts sollicité par l'EMA estime toutefois que les macrocycliques sont moins risqués et peuvent être utilisés dans presque toutes les indications.

Catherine SGRO demande s'il ne serait pas pertinent de mettre en place une action préventive relative au gadolinium, au moins en France.

Un évaluateur précise que les linéaires sont très peu utilisés en France. L'ANSM pourrait réfléchir à une communication sur ce sujet néanmoins, même si elle a pour habitude de reprendre la position de l'EMA dans le cas d'un arbitrage.

Joël ANCELLIN demande comment les imageurs perçoivent les produits de contraste et si les radiologues ont connaissance de ces controverses.

Patrick MAISON signale que, dans un premier temps, une décision sera prise au niveau européen au sujet du produit. Ensuite, il faudra réfléchir à la communication en direction de la société savante et à la stratégie d'utilisation de ces différents produits.

3 Approbation du compte rendu de la séance du 21 juin 2016 (Avis)

Pascale DUGAST souhaite ajouter en page 10 qu'elle a demandé l'avis d'un confrère pharmacien, exerçant en établissement psychiatrique.

Le procès-verbal de la séance du 21 juin 2016 est adopté à l'unanimité⁴, intégrant les modifications demandées en séance.

4 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Concernant les membres de la Commission, aucun conflit d'intérêts de type 2 n'a été retenu ni déclaré en séance pour les dossiers soumis pour avis.

Concernant l'expert externe intervenant en audioconférence, aucune situation de conflit d'intérêt n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

⁴ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.
ANSM - CR Com suivi B/R du 13/12/2016

5 Dossiers thématiques

5.1 Vigilance et surveillance des produits de santé (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)

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

Céline DRUET explique que les incrétinomimétiques regroupent les analogues du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DDP-4). Les plus anciens d'entre eux sont disponibles sur le marché depuis une dizaine d'années.

En 2013, une étude a montré un sur-risque de pancréatite aiguë chez des patients traités par incrétinomimétiques. L'Agence européenne a conclu que cette étude ne constituait pas un signal. Cependant, un risque de pancréatite subsiste dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments. L'Europe avait également demandé que soient mises en œuvre de vastes études épidémiologiques pour étudier cette association. C'est dans ce contexte que l'Agence a mis en place une étude sur l'exposition aux incrétinomimétiques et au risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2.

Rosemary DRAY-SPIRA indique que le diabète constitue un facteur de risque pour le cancer du pancréas. Celui-ci expose de son côté au risque d'apparition ou d'aggravation de diabète. Plusieurs études ont également montré que les antidiabétiques, comme l'insuline, sont associés à un risque accru de cancer du pancréas, notamment en début de traitement. Ce ne serait pas le traitement qui serait à l'origine du cancer du pancréas, mais ce dernier, débutant, déséquilibrerait un diabète préexistant et donc conduirait à l'intensification du traitement antidiabétique.

L'ANSM a initié une étude, ayant pour objectif d'investiguer le risque de cancer du pancréas associé à l'exposition aux incrétinomimétiques parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 en France. Il s'agit d'une étude observationnelle, longitudinale, menée à partir de bases de données médico-administratives nationales. Cette étude a été réalisée en utilisant les données médico-administratives du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), en particulier celles des Données de Consommation Inter-Régimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). La population de cette étude se compose de toutes les personnes affiliées au régime général de la Sécurité Sociale, ayant entre 40 et 80 ans et présentant un diabète de type 2 prévalent en 2010. Parmi ces personnes éligibles, celles qui présentaient un antécédent de cancer ont été exclues, ainsi que celles qui avaient un antécédent de pancréatectomie et celles qui présentaient une contre-indication à l'utilisation des incrétinomimétiques, notamment les femmes enceintes ou allaitantes. Ces personnes ont été suivies de 2010 au 31 décembre 2013.

Pour chaque type de traitement antidiabétique, les sujets ont été considérés comme exposés à partir de trois mois après la date de la première délivrance. Le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques et aux autres antidiabétiques a été estimé à l'aide de modèles de Cox ajustés sur l'âge, le sexe, la sévérité du diabète et les comorbidités, les indicateurs de consommation tabagique sévère, de consommation excessive d'alcool et d'obésité morbide.

Parmi les 1 346 055 personnes incluses (54 % d'hommes, âge moyen 63,8 ans), 41,1 % ont été exposées aux gliptines et 7,2 % aux analogues du GLP-1. Au total, 3 113 cancers du pancréas sont survenus pendant un suivi moyen de 3,7 ans. Le risque de cancer du pancréas apparaissait significativement plus élevé chez les personnes exposées aux gliptines. Il décroissait avec la durée d'exposition depuis l'initiation, la dose de traitement délivré et l'association était particulièrement importante dans le cas d'un diabète récent. L'exposition aux autres antidiabétiques oraux (metformine/sulfamides/autres) était également associée à un risque accru de cancer du pancréas, avec une augmentation de risque du même ordre de grandeur que celle associée aux gliptines pour tous les autres antidiabétiques oraux. En revanche, l'exposition aux analogues du GLP-1 n'était pas associée au risque de cancer du pancréas.

L'exposition aux gliptines était associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas. Cependant, le fait que cette association soit particulièrement marquée dans la période suivant l'initiation du traitement et similaire à celle observée pour les autres antidiabétiques oraux suggère qu'elle reflète probablement un phénomène de causalité inverse : l'initiation des gliptines serait le résultat d'un déséquilibre du diabète lui-même, dû à la survenue d'un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, plutôt qu'un facteur causal de ce cancer. Les résultats de cette étude ne fournissent donc pas d'argument en faveur d'un risque spécifique des incrétinomimétiques vis-à-vis du risque de cancer du pancréas.

Il s'agit de la plus vaste étude menée sur ce sujet depuis 2013, mais il faut noter que le suivi est encore limité, avec un peu moins de quatre ans de suivi en moyenne. Les incrétinomimétiques ont en effet été mis sur le marché récemment. Il semble donc nécessaire de poursuivre le suivi, pour être en mesure d'estimer le risque à plus long terme. Une nouvelle analyse intégrant les données de suivi des années les plus récentes est ainsi envisagée.

Francis ABRAMOVICI demande des précisions au sujet de l'incidence du cancer du pancréas en France en dehors du diabète. Ce cancer semble ainsi de plus en plus fréquent.

Rosemary DRAY-SPIRA répond que les chiffres d'incidence retrouvés dans l'étude sont comparables à ceux rapportés parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 dans la littérature.

Céline DRUET précise qu'il y a une augmentation de survenue de cancer du pancréas chez les personnes diabétiques. Le diabète constitue bien un facteur de risque.

Pierre AMBROSI observe qu'il ne faut pas écarter le biais de confusion de l'alcool, qui constitue un autre facteur de risque du cancer du pancréas.

Rosemary DRAY-SPIRA demande s'il existe des raisons de penser que les personnes sous gliptine seraient davantage consommatrices d'alcool que les autres.

Pierre AMBROSI considère que c'est effectivement possible.

Catherine SGRO estime qu'il faudrait se pencher plus en détail sur le lien entre l'insuline et le cancer du pancréas, ainsi que sur les prescriptions, au regard du potentiel amaigrissant des analogues du GLP-1.

Rosemary DRAY-SPIRA remarque que le lien avec l'insuline a déjà été mis en évidence dans des études précédentes. La CNAM est par ailleurs en train de mener une étude d'utilisation relative aux analogues du GLP-1, afin de quantifier et d'objectiver cette utilisation hors-AMM.

Lise DURANTEAU demande si le nombre de patients sous GLP-1 étudié peut véritablement permettre d'écarter le risque. L'agoniste du GLP-1 est en outre associé à une perte de poids et l'utilisation associée à l'insuline permet parfois de limiter l'augmentation des doses d'insuline ou la prise de poids des patients sous insuline. Cette limitation de prise de poids liée à l'insuline n'est observée avec aucun autre antidiabétique et peut expliquer cette utilisation.

Antoine PARIENTE observe que l'étude porte notamment sur des patients déjà traités par antidiabétiques, ce qui peut avoir une incidence sur les résultats.

Rosemary DRAY-SPIRA confirme que les utilisateurs incidents et prévalents ont en effet été inclus dans l'étude pour différentes raisons, mais que les résultats restent inchangés dans les analyses restreintes aux nouveaux utilisateurs.

Pascale DUGAST demande des précisions sur les 41 % d'exposition aux gliptines, chiffre très important par rapport à tous les autres antidiabétiques oraux.

Rosemary DRAY-SPIRA convient que ce chiffre est très élevé.

Céline DRUET ajoute que le profil des patients sous gliptines n'a cependant pas été précisé dans l'étude.

Claude SICHEL s'enquiert de l'évaluation de l'incidence des cancers du pancréas chez des patients diabétiques avant l'apparition des GLP-1 et des DDP-4.

Rosemary DRAY-SPIRA répond que la comparaison avec les chiffres antérieurs ne fait pas apparaître d'augmentation significative des cancers du pancréas avec ces nouveaux produits. Ce cancer reste rare.

Antoine PARIENTE observe que ces nouveaux médicaments n'ont que récemment été commercialisés et utilisés. Il s'agit d'ailleurs là d'une limite de l'étude.

Céline DRUET précise que ce cancer était déjà en augmentation avant l'apparition des gliptines.

Catherine SGRO demande si des différences ont été observées parmi les cancers du pancréas.

Rosemary DRAY-SPIRA explique que l'étude n'a pas porté sur ce niveau de finesse.

Catherine SGRO remarque que des formes différentes du cancer du pancréas auraient permis d'étudier une éventuelle augmentation rapide de carcinogénèse chez les patients. Cette piste doit donc être explorée.

Rosemary DRAY-SPIRA indique qu'il faudrait mettre en place des études complémentaires, avec recueil de données cliniques.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA demande si deux ans de traitement peuvent suffire pour initier un cancer. Il faudrait peut-être prolonger la durée de l'étude.

Rosemary DRAY-SPIRA constate qu'il est nécessaire de disposer de davantage de temps et de recul. Dans les mois à venir, une nouvelle analyse sera mise en œuvre, avec deux ans de suivi supplémentaires pour la même population.

5.2 Modifications substantielles des autorisations de mises sur le marché des médicaments notamment des modifications des conditions de prescription et de délivrance des produits (CPD) et des résumés des caractéristiques des produits (RCP)

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

Nathalie DUMARCET explique que les durées de traitement de l'isotrétinoïne et du Toctino® sont d'environ quatre à six mois. En décembre 2013, la prescription initiale annuelle de l'acitrétine a été réservée aux dermatologues, avec renouvellement non restreint. Cette décision avait fait suite une analyse montrant que 85 % des femmes commençaient un traitement sous Soriatane sans avoir effectué de test de grossesse. Or ces rétinoïdes systémiques peuvent entraîner des effets tératogènes, comme des dysmorphismes de la face et d'autres atteintes importantes. En avril 2014, la prescription initiale de l'isotrétinoïne a à son tour été restreinte aux dermatologues.

Toctino® ne connaît à présent pas de restriction et figure sur liste 1. L'Agence propose d'en restreindre la prescription initiale semestriellement, aux dermatologues, avec un renouvellement non restreint et d'informer les dermatologues sur ce produit, afin d'améliorer le suivi du plan de gestion des risques.

Les ventes de Toctino® sont stables. Ce marché n'est pas très important. Actuellement, très peu de généralistes initient ou renouvellent le traitement. En effet, les patients sont en général suivis par les dermatologues.

Les effets indésirables psychiatriques sont assez élevés, avec notamment des effets graves de dépression. D'autres troubles psychiatriques, tels que l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'humeur sont également observés. Des complications cardiovasculaires ont aussi été observées, ainsi que des cas de mésusage.

Une étude a été menée auprès des dermatologues français de novembre 2010 à décembre 2012, mettant en évidence l'incidence des effets indésirables graves entre 6 % et 9 %, avec une incidence de manifestations psychiatriques entre 4 % et 6 %. Le suivi national, s'étalant d'octobre 2012 à février 2016 a permis de constater la survenue de trois grossesses, toutes interrompues. L'étude a montré que le plan de prévention des grossesses n'était pas bien respecté chez 10 % des femmes en âge de procréer.

Compte tenu de l'indication et des données de pharmacovigilance présentées, il est demandé à la Commission si elle est favorable à une prescription initiale semestrielle des spécialités à base d'alitrétinoïne (Toctino® 10 et 30 mg, capsule molle) réservée aux dermatologues, le renouvellement de l'ordonnance pouvant être réalisée par tout médecin.

Sylvain BOUQUET demande si des retours ont été observés suite au précédent Plan portant sur les rétinoïdes. Ce rétinoïde est déjà prescrit par les dermatologues, ce qui pose la question de l'intérêt de la restriction de sa prescription. Les mésusages sont ainsi le fait des dermatologues, qui sont pourtant censés être très informés. De plus, les généralistes sont mieux placés que les dermatologues pour évaluer les impacts psychiatriques.

Nathalie DUMARCET rappelle que Soriatane est le premier rétinoïde systémique à avoir été évalué. Il faudra cependant attendre le début de l'année 2017 pour avoir connaissance des retours sur ce sujet.

Elle confirme que le suivi peut être effectué par le généraliste puisque seule la prescription initiale est réservée aux dermatologues. La restriction de la prescription n'a pas pour objectif de sanctionner le généraliste, mais de circonscrire la population de médecins prescripteurs afin de lui adresser directement les documents de réduction du risque.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA signale que les généralistes ne semblent pas avoir mal pris ces restrictions de prescription, car il s'agit de médicaments complexes, réservés à des pathologies dermatologiques pointues. Il faut donc restreindre la population de professionnels concernés, pour ne pas s'exposer à davantage de mésusages.

Francis ABRAMOVICI s'enquiert de la part des effets secondaires psychiatriques correspondant à des prescriptions effectuées par des généralistes.

Nathalie DUMARCET l'ignore. Il n'y a pas d'exploitation de ces données au regard de la spécialité du médecin prescripteur (généraliste ou dermatologue).

Francis ABRAMOVICI suggère d'assortir la prescription de ces produits de consultations spécialisées.

Un évaluateur signale qu'une procédure d'arbitrage a été mise en place au niveau européen pour l'ensemble des rétinoïdes, en topique comme en systémique. La France sera sollicitée pour effectuer des propositions dans le cadre de cet arbitrage.

Claude SICHEL demande si les dermatologues sont formés au suivi du risque psychiatrique chez les patients prescrits. Les généralistes semblent en outre satisfaits d'être débarrassés de la responsabilité de ces prescriptions.

Sylvain BOUQUET observe que les généralistes conservent la responsabilité du suivi.

Antoine PARIENTE demande si des études ont été effectuées pour étudier la raison du peu de suivi des grossesses.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA constate que les cas de figure sont nombreux dans ce domaine.

Francis ABRAMOVICI n'est pas très satisfait de la mesure proposée, qui s'apparente à une demi-mesure pour un problème aussi important. Il concède que c'est toutefois préférable à une absence de mesure.

Nathalie DUMARCET explique qu'il s'agit de s'aligner sur la mesure mise en place pour les deux autres rétinoïdes systémiques en France (isotrétinoïne et acitrétine).

Pierre AMBROSI observe qu'il est souvent difficile d'obtenir des tests de grossesse itératifs chez toutes les femmes.

Sylvain BOUQUET considère que ces mesures ne sont pas efficaces.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA rappelle que, lorsque le Toctino® est passé devant la commission d'évaluation de la haute autorité de santé (HAS), la Commission de la transparence avait déjà demandé de le réserver aux dermatologues, en raison du type de pathologies concernées et du risque d'effets indésirables.

Lise DURANTEAU constate que le risque de grossesse est régulièrement sous-évalué lors des prescriptions, tant pour les jeunes filles que pour les femmes plus âgées.

Véronique OLIVIER indique que les femmes confondent souvent « grossesses » et « désirs d'enfants ». C'est pourquoi elles ne se sentent pas plus souvent concernées par les grossesses.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA signale que les patientes reçoivent pourtant des informations sur ces sujets.

Sylvain BOUQUET estime que le travail à mener sur ces sujets pourrait l'être par d'autres spécialistes que les dermatologues.

Nathalie DUMARCET souhaite que ces documents de réduction du risque soient connus et utilisés par les prescripteurs.

Pascale DUGAST considère que le pharmacien doit faire figure de rempart définitif vis-à-vis du patient. Un travail plus concerté avec l'Ordre des pharmaciens pourrait ainsi être mené sur ce sujet.

Nathalie DUMARCET confirme qu'elle a pris contact avec l'Ordre des pharmaciens, qui est très intéressé pour travailler sur ce sujet.

Francis ABRAMOVICI souhaite qu'il soit demandé aux dermatologues d'informer les généralistes lorsque ceux-ci effectuent des renouvellements.

Nathalie DUMARCET rappelle que le kit de documents de réduction du risque mis en place pour l'isotrétinoïne contient une lettre-type.

Claude SICHEL observe que, si le traitement par Toctino® n'était pas remboursé lorsque la patiente n'effectue pas de test de grossesse, le problème de la survenue de grossesses pourrait être réglé.

Nathalie DUMARCET et l'évaluateur quittent la salle.

Agnès FOURNIER demande si la dose de 30 mg pourrait être trop élevée.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA explique que les patients présentant des antécédents psychiatriques ou à risque ont été exclus des essais cliniques. La posologie est effectivement probablement forte, mais correspond sans doute à des effets d'efficacité.

Catherine DUMARTIN considère que cette première décision constitue une première étape dans le cadre d'un suivi à venir.

Sylvain BOUQUET estime que cette décision sera inefficace.

Pierre AMBROSI est convaincu que cette mesure ne sera guère efficace. Il convient toutefois d'aligner ce produit sur les autres. L'exigence du dernier test en pharmacie semble par ailleurs nécessaire pour garantir l'efficacité de cette mesure.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis.

*Considérant le risque tératogène lié à l'utilisation de l'alitrétinoïne,
Considérant l'incidence élevée des effets indésirables graves, notamment des risques psychiatriques,
Considérant les précautions d'emploi particulières,
Considérant les mesures existantes relatives aux conditions de prescription et délivrance des deux autres rétinoïdes systémiques (isotrétinoïne et acitrétine) disponibles sur le marché français*

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime par 15 voix pour, 1 voix contre et 2 abstentions⁵ la nécessité de modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités à base d'alitrétinoïne (Toctino® 10 et 30 mg, capsule molle) afin de restreindre la prescription initiale semestrielle aux dermatologues. Le renouvellement de l'ordonnance pouvant être réalisé par tout médecin. La nécessité de poursuivre un traitement par alitrétinoïne devant alors être réévaluée à l'issue d'une période de 6 mois par un dermatologue.

Départ d'Annie-Pierre JONVILLE-BERA

5.3 Révision du rapport bénéfice/risque des produits de santé

5.1.3 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Météospasmyl® (citrate d'alvérine /siméticone) (Avis)

Le Docteur Mélanie MOLTENIS, du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon, intervient en audio-conférence pour le dossier relatif à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Météospasmyl® (citrate d'alvérine /siméticone).

Nathalie DUMARCET rejoint la séance.

Nathalie DUMARCET indique que la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alvérine et de siméticone, menée avec le Docteur Moltenis, du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon, a été initiée à la suite de la présentation en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) le 19 janvier 2016 par le CRPV de Tours d'un cas de cytolyse hépatique survenue chez une patiente traitée par citrate d'alvérine/siméticone pour une colopathie.

L'association citrate d'alvérine/siméticone est indiquée dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme.

En France, le Météospasmyl® se présente sous forme de capsules molles. En ce qui concerne les données d'efficacité, une seule étude versus placebo montre un bénéfice mineur de l'association citrate d'alvérine/siméticone par rapport au placebo dans les douleurs intestinales liées au syndrome de l'intestin irritable. Les autres données d'efficacité reposent sur trois études en double aveugle versus comparateur (bromure de pinavérium, mébévérine, trimébutine), une étude en ouvert versus comparateur et trois études observationnelles. L'efficacité sur la composante « météorisme » des troubles intestinaux repose sur l'activité pharmacodynamique de la siméticone, qui provoque la coalescence des gaz intestinaux.

Mélanie MOLTENIS explique que, concernant les données de sécurité, l'évaluation a porté sur les données fournies par le laboratoire ainsi que sur les données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance

⁵ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

Voix contre : Sylvain BOUQUET

Abstentions : Francis ABRAMOVIĆ et Agnès FOURNIER

ANSM - CR Com suivi B/R du 13/12/2016

(BNPV) et des données retrouvées dans la littérature. Entre 1991 et le 1^{er} mars 2016, 305 cas de pharmacovigilance ont été rapportés aux laboratoires Mayoly Spindler, dont 94 % de cas français.

Mélanie MOLTENIS poursuit. Les *system organ class* (SOC) les plus souvent représentés sont les « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (21 %), suivies par les « affections hépatobiliaires » (17 %), les « affections du système immunitaire » (15 %) et les « affections gastro-intestinales » (11 %). Au total, 129 cas (42 %) sont des cas graves.

La majorité des cas rapportés concernent des réactions allergiques et/ou cutanées, ainsi que des réactions hépatiques régressives à l'arrêt du traitement. Les laboratoires proposent la mise à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice, en faisant des ajouts dans les paragraphes 4.8, relatif aux effets indésirables, et 4.9, relatif au surdosage.

L'analyse de la base nationale de pharmacovigilance, interrogée le 3 mai 2016, fait état d'un total de 194 cas se rapportant au Météospasmyl®, dont 97 cas graves, avec 354 effets indésirables dont 162 EI graves. Les SOC les plus souvent représentés sont les « Affections de la peau et des tissus sous-cutané » à 21,5 % et les « Affections hépatobiliaire », à 13,5 %. Le SOC « investigation » est représenté à 12 %, avec une majorité d'anomalies liées aux enzymes hépatiques (90 %). L'analyse des cas graves appartenant aux SOC « Affections de la peau et des tissus sous-cutané » et « Affection du système immunitaire » rapportés après 2005 suite au changement de formulation des capsules de Météospasmyl® identifie toujours des réactions d'hypersensibilité liées à la prise de Météospasmyl®. Les réactions hépatiques rapportées dans la littérature sont quant à elles en majorité cytolytiques et souvent associées à un ictère.

Au vue de ces données de sécurité et suite à l'avis du groupe de travail en charge des Médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares du 13 octobre 2016, elle propose une mise à jour du RCP et de la notice avec les ajouts suivants en rubrique 4.8 :

- *Affections hépatobiliaires (Très rares) : atteinte hépatique cytolytique (voir rubrique 4.4) ;*
- *Investigation (Fréquence indéterminée) : augmentation des transaminases, phosphatase alcaline, bilirubine ;*
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané (Fréquence indéterminée) : angioœdème, éruption cutanée, urticaire, prurit ;*
- *Affections du système immunitaire (Très rare) : réactions de type anaphylactique, choc anaphylactique ;*
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe (Fréquence indéterminée) : vertige ;*
- *Affections du système nerveux (Fréquence indéterminée) : céphalée ;*
- *Affections gastro-intestinales (Fréquence indéterminée) : nausée.*

Elle propose également des modifications de la rubrique 4.4. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : *Fonction hépatique : Des augmentations des ALAT et ASAT > à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par alvélerine/siméticone. Ces augmentations peuvent être associées à une élévation concomitante de la bilirubine sérique totale (voir rubrique 4.8). En cas d'augmentation des aminotransférases hépatiques > 6 fois la LSN et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient d'arrêter le traitement par alvélerine/siméticone.*

En rubrique 4.9, « Surdosage » elle suggère d'ajouter : *des cas de vertiges ont été rapportés lors de prises à une posologie supérieure à celle recommandée.*

Nathalie DUMARCET indique que le groupe de travail en charge des Médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares a conclu le 13 octobre 2016 à un rapport bénéfice/risque favorable et a recommandé de mettre à jour les rubriques 4.4, 4.8 et 4.9, ainsi que la 4.2., « Posologie » : *une modification de la posologie à 1 capsule 3 fois par jour au début des repas.*

Pierre AMBROSI demande si ce médicament semble poser davantage de problèmes de sécurité que ses comparateurs.

Nathalie DUMARCET considère que Météospasmyl® est sans doute mieux toléré que les autres antispasmodiques revus par le groupe de travail. Cependant, aucune comparaison directe n'a été effectuée.

Agnès FOURNIER estime qu'une étude comparative des effets indésirables de ces molécules serait intéressante.

Nathalie DUMARCET remarque que cet exercice serait complexe à mener car il faudrait notamment rapporter les cas aux volumes de ventes.

Catherine DUMARTIN constate que ces molécules étant en achat libre, le pharmacien aura un important rôle de conseil.

Marie-Christine PERAULT POCHAT constate que les patients disposeront d'informations sur la notice, qui sera modifiée.

Catherine SGRO s'enquiert de la part de remboursement de ces médicaments.

Claude SICHEL répond qu'ils sont tous remboursés à hauteur de 15 %.

Pascale DUGAST demande des précisions au sujet du risque hépatique (ALAT) au-delà duquel il convient d'arrêter le traitement.

Nathalie DUMARCET indique que l'« augmentation importante » évoquée correspond à un seuil d'ALAT supérieur à au moins six fois la normale.

Bernard GLATT demande si l'évolution des effets indésirables constatée s'est systématiquement avérée favorable.

Mélanie MOLTENIS acquiesce. Les atteintes hépatiques ont évolué favorablement à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas (diminution des transaminases et des ictères).

Agnès FOURNIER remarque que l'indication des molécules dont l'AMM a été obtenue pour le syndrome de l'intestin irritable n'est pas toujours respectée.

Nathalie DUMARCET explique que l'indication de cette molécule a été alignée sur les autres antispasmodiques, pour le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales.

Pascale DUGAST observe que le passage en prescription de ces molécules permettrait de mieux les contrôler.

Nathalie DUMARCET rappelle que le groupe de travail a conclu que le bénéfice/risque était favorable, sur la base de l'important nombre de capsules vendues. Il s'agit simplement de mettre à jour l'information pour le prescripteur et le patient.

Marie-Christine PERAULT POCHAT regrette qu'une augmentation des ALAT six fois supérieure à la normale soit indiquée dans les libellés, puisque la valeur retenue dans les essais cliniques correspond à un taux d'ALAT trois fois supérieur à la normale.

Pierre AMBROSI acquiesce.

Francis ABRAMOVICI considère que l'augmentation des ALAT de trois fois la dose normale est suffisante.

Antoine PARIENTE souhaite qu'une étude comparative des effets indésirables de ces molécules soit menée.

Pierre AMBROSI propose d'inclure dans le vote que la limite d'augmentation des ALAT sera fixée à trois fois la normale, et non à six.

Le Docteur Mélanie MOLTENIS interrompt la conférence téléphonique.

Nathalie DUMARCET quitte la séance.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime à l'unanimité⁶ que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alvérine et de siméticone (Météospasmyl® et génériques) reste favorable dans l'indication « Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme », sous réserve que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces spécialités soit modifié de la manière suivante ainsi que les rubriques équivalentes de la notice :

4.2 Posologie et mode d'administration

Proposition de modification de la posologie :

1 capsule 2-à 3 fois par jour au début des repas ou au moment des douleurs

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ajout de la mise en garde suivante :

Fonction hépatique :

Des augmentations des ALAT et ASAT > à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par alvérine/siméticone. Ces augmentations peuvent être associées

⁶ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Véronique OLIVIER, Antoine PARIENTE, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

à une élévation concomitante de la bilirubine sérique totale (voir rubrique 4.8). En cas d'augmentation des aminotransférases hépatiques > 3 fois la LSN et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient d'arrêter le traitement par alvéline/siméticone.

4.8. Effets indésirables

Ajout d'effets indésirables et répartition en fonction des system organ class (SOC) auxquels ils correspondent :

- Affections hépatobiliaires

Très rare : Atteinte hépatique cytolytique (voir rubrique 4.4)

- Investigation

Fréquence indéterminée : Augmentation des transaminases, phosphatase alcaline, bilirubine.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : Angioedème, éruption cutanée, urticaire, prurit.

- Affections du système immunitaire

Très rare : Réactions de type anaphylactique, choc anaphylactique.

- Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée : Vertige

- Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : Céphalée

- Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : Nausée

4.9 Surdosage

Ajout de :

Des cas de vertiges ont été rapportés lors de prises à une posologie supérieure à celle recommandée.

6 Questions diverses (information)

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 05.

Pierre AMBROSI
Président de la Commission de suivi du rapport entre
les bénéfices et les risques des produits de santé