

Séance n°15
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfices et les risques
des produits de santé

Compte-rendu de la séance du 24 novembre 2015

Approuvé le 6 février 2016 par voie électronique

Membres de la Commission présents :

Pierre AMBROSI
Patrick CARLIER
Pascale DUGAST
Michel DOUSTEYSSIER
Jean LAFOND
Marie-Laure LAROCHE
Antoine PARIENTE
Catherine SGRO

Membres de la Commission absents ou excusés :

Hélène BERRUÉ-GAILLARD (démissionnaire suite à sa nomination au Conseil d'administration de l'ANSM)
Loïc DE CALAN
Sophie GAUTIER
Philippe LABRUNE
Véronique MICHOT
Thierry VIAL

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 de pôle
Emilie NENOFF, coordonnatrice Conseils et Commissions
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Lotfi BOUDALI, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO), chef de produits cardiovasculaire, thrombose et métabolisme
Emilie BRETON, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie (ONCOH), équipe produits oncologie, radiopharmaceutiques, Evalueur vigilances (pharmacovigilance)
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
Gwenaëlle EVEN, Direction CARDIO, équipe produits cardiovasculaire, thrombose et métabolisme, évaluateur clinique efficacité/sécurité
Vincent GAZIN, Direction ONCOH, chef de produits oncologie, radiopharmaceutiques
Isabelle ROBINE, Direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE), pôle Coordination Europe et International (EURINTER), chargée de mission PRAC
Muriel UZZAN, Direction CARDIO, équipe produits endocrinologie-gynécologie-urologie, évaluateur clinique efficacité/sécurité

Autres participants :

Bich-Hang PHAM, Direction de la surveillance (SURV), pôle pharmacovigilance, addictovigilance, évaluateur,
Béatrice POROKHOV, Direction SURV, pôle pharmacovigilance, addictovigilance, évaluateur surveillance
bénéfice/risque

Solène VILLANOVA, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
(CARDIO), équipe produits cardiovasculaire, thrombose et métabolisme, Evalueur vigilances
(pharmacovigilance)

Céline LEVESQUE, société UBIQUS, rédactrice

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Bianca CONSTANTIN, Films de l'Arche

Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Autres participants invités (en audioconférence) :

Docteur Valérie GRAS, membre du Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens pour le dossier relatif à la
révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Urispas®

Docteur Nathalie MASSY, responsable du Centre régional de pharmacovigilance de Rouen pour le dossier
relatif à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tensionorme®, ®, comprimé sécable
(réserpine/bendrofluméthiazide)

Docteur Nadine PETITPAIN, membre du Centre régional de pharmacovigilance de Nancy pour le dossier relatif
à la révision du rapport bénéfice/risque des spécialités Rubozinc®, Effizinc® et Granions de zinc®

Ordre du jour réalisé

1 POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
2 RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE (PRAC) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) LORS DE LA REUNION DES MOIS DE JUILLET, SEPTEMBRE ET NOVEMBRE 2015 (INFORMATION)	4
3 APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 30 JUIN 2015 (INFORMATION)	5
4 ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	5
5 DOSSIERS THEMATIQUES	5
5.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé (Avis et information)	5
5.1.1 Révision du rapport bénéfice/risque des spécialités Rubozinc® 15mg, gélule, Effizinc® 15mg, gélule, Granions de zinc® 15mg/2ml, solution buvable en ampoule (gluconate de zinc) (Avis)	5
5.1.2 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Estracyt® 140mg, gélule (estramustine phosphate) (Avis)	8
5.1.3 Révision du rapport bénéfice/risque de la médroxyprogestérone (MPA), dans son utilisation en Onco-Gynécologie (cancer du sein et de l'endomètre) : suites données à l'avis 2015-05 du 24 mars 2015 relatif à la modification du résumé des caractéristiques du produit (Information)	11
5.1.4 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tensionorme®, comprimé sécable (réserpine/bendrofluméthiazide) (Avis)	12
5.1.5 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Urispas®, comprimé pelliculé (chlorhydrate de flavoxate) (Avis)	16
5.2 Arrêt de commercialisation (Information)	19
5.2.1 Arrêt de commercialisation de la spécialité Galactogil® granulés (contenant notamment du Galega officinalis)	19
6 QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	19

Le Président ouvre la séance à 13h08.

Le quorum est atteint avec 7 membres présents puis 8 au cours du point 2.

1 Point d'actualité (Information)

Patrick MAISON rappelle qu'une partie des dossiers présentés à la Commission s'inscrivent dans le cadre du programme de révision/réévaluation du bénéfice/risque. Ce cycle arrive aujourd'hui à son terme : la liste des substances prioritaires sur laquelle l'Agence s'était engagée est désormais close, s'agissant de l'entrée dans le programme. Encore une vingtaine de substances reste à examiner. Un nouveau programme pourra donc démarrer dont l'objectif s'inscrira davantage dans une logique de gestion des risques que dans celle de réviser systématiquement les spécialités dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est ancienne.

Jean LAFOND, à l'occasion de cette dernière séance en sa présence, tient à remercier l'ANSM d'avoir ouvert ses portes aux associations. Il salue également les membres de la Commission qui ont accepté un « non-expert » en leur sein. Enfin, il tient à remercier chaleureusement le président Pierre AMBROSI qui a toujours été disposé à amender les projets d'avis pour trouver un consensus.

Emilie NENOFF précise que la dernière séance de la présente mandature se tiendra en février 2016.

2 Retour d'information des dossiers examinés par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors de la réunion des mois de juillet, septembre et novembre 2015 (information)

Une EVALUATRICE présente le retour d'une sélection de dossiers examinés par le PRAC (Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) en juillet, septembre et novembre 2015.

En juillet, à la demande de la Commission européenne, le PRAC a débuté une mise à jour de l'évaluation des risques de survenue de syndromes régionaux douloureux complexes (SRDC) ainsi que sur les syndromes de tachycardie posturale orthostatique (STPO) à la suite de vaccinations contre le papillomavirus humain (HPV). Il est à noter que le SRDC et le STPO ont déjà fait l'objet d'évaluations, notamment dans les rapports périodiques de pharmacovigilance. Depuis 2013, il n'a pas été possible de conclure à un lien de causalité entre leur survenue et la vaccination anti-HPV. Le mécanisme physiopathologique demeurerait inconnu. Au vu des nouveaux éléments disponibles, il a été jugé utile de revoir l'ensemble des données disponibles. Les conclusions de l'évaluation de cet arbitrage ont été rendues lors de la réunion du PRAC de novembre.

Arrivée de Michel DOUSTEYSSIER.

Au vu de l'ensemble des données disponibles et de la consultation d'un groupe d'experts, il s'avère que la plupart des cas rapportés pour Gardasil® et Cervarix® ne remplissent pas tous les critères définissant un syndrome régional douloureux complexe ou de tachycardie posturale orthostatique. Au vu de l'utilisation mondiale de ces vaccins, le nombre de cas reste limité. L'analyse observée/attendue de ces deux syndromes pour ces deux vaccins ne permet pas de mettre en évidence un risque plus élevé pour la population vaccinée par rapport à celui attendu dans cette tranche d'âge. En outre, le mécanisme physiopathologique de ces deux syndromes demeure toujours mal connu. De plus, ces syndromes peuvent survenir en dehors d'un contexte de vaccination. Au vu de ces éléments, les rapporteurs (Angleterre, Suède, Belgique) ont conclu qu'il n'existait pas de lien de causalité entre la survenue de ces syndromes et la vaccination anti-HPV. Cet avis a été suivi par le PRAC qui conclut qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations d'utilisation. Néanmoins, ce profil de sécurité d'emploi de ces vaccins continuera à faire l'objet d'une surveillance attentive.

Le PRAC s'est aussi penché en novembre sur les corticoïdes inhalés utilisés dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cet arbitrage a été initié par la Commission européenne afin de faire le point sur le risque de survenue de pneumonie dans la classe globale des corticoïdes inhalés. A l'issue d'un premier tour d'évaluation, il apparaît que le risque existe pour l'ensemble de la classe. En revanche, il n'apparaît pas clairement s'il existe des différences intra-classe pour le risque de pneumonie : les données disponibles ne permettent pas de conclure sur ce point. Des précisions complémentaires ont été demandées aux laboratoires. Les prochaines discussions sont attendues au PRAC de mars 2016.

Pierre AMBROSI rappelle que le syndrome de tachycardie posturale orthostatique est un syndrome et non une maladie. C'est de plus un syndrome dont la définition est floue et il n'est donc pas surpris des difficultés rencontrées pour le relier à une cause.

L'EVALUATRICE précise qu'effectivement les principales difficultés rencontrées par les rapporteurs, pour ces deux syndromes, ont porté sur l'identification des cas remplissant les critères de définition.

Catherine SGRO souhaite savoir comment a été calculé le nombre de cas attendus pour ces deux syndromes.

L'EVALUATRICE indique que le nombre attendu a été estimé à partir des données de la littérature (mais dont elle n'avait pas les références en tête), mais qu'elles sont incluses dans le rapport du PRAC qui sera mis en ligne très prochainement sur le site de l'EMA (European Medicines Agency). Néanmoins, elle indique pouvoir l'envoyer à Catherine SGRO si elle le souhaite.

3 Approbation du compte-rendu de la séance du 30 juin 2015 (Information)

Le procès-verbal de la séance du 30 juin 2015 a été adopté le 9 novembre par voie électronique par 11 voix pour 3 abstentions¹, intégrant les modifications demandées.

4 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

Concernant les experts externes intervenant en audioconférence, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

5 Dossiers thématiques

5.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé (Avis et information)

5.1.1 Révision du rapport bénéfice/risque des spécialités Rubozinc® 15mg, gélule, Effizinc® 15mg, gélule, Granions de zinc® 15mg/2ml, solution buvable en ampoule (gluconate de zinc) (Avis)

Nathalie DUMARCET explique que la révision du rapport bénéfice/risque présentée ce jour portait sur trois spécialités pharmaceutiques à base de gluconate de zinc, indiquées dans le traitement de l'acné et administrées par voie orale. La partie sécurité a été évaluée par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Nancy alors que l'Agence a évalué celle sur l'efficacité des spécialités.

Deux des spécialités se présentent sous forme de gélule et une sous forme de solution.

Le chef de file est le Rubozinc®, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1988. Toutes les études cliniques portant sur le gluconate de zinc ont visé le Rubozinc®. Hormis son indication dans l'acné, cette spécialité est aussi administrée dans l'acrodermatite entéropathique, qui est une maladie rare marquée par un déficit en zinc. Selon la Haute autorité de santé (HAS), le service médical rendu (SMR) est faible pour l'indication dans l'acné tandis qu'il est modéré dans l'acrodermatite entéropathique. Sa prescription médicale est facultative.

Les ventes sont restées stables depuis 2009. Les données d'efficacité dans l'acné sont limitées et anciennes.

Les données de sécurité collectées par le CRPV de Nancy font état de 79 cas identifiés au 23 avril 2015 correspondant à 129 effets indésirables (EI), dont 61 cas avec Rubozinc®. Un tiers des cas déclarés ont été évalués comme graves (23). Les principaux EI graves sont des affections gastro-intestinales, identifiées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Parmi ces cas, on dénombre trois pancréatites graves. Dans deux situations, des associations médicamenteuses (lymecycline®, toplexil®) étaient à signaler. Dans un cas, le zinc était prescrit depuis une semaine, mais l'antibiotique depuis deux mois. Dans l'autre cas, la pancréatite était survenue sept jours après l'arrêt du traitement. Dans un autre cas, le patient était polymédiqué. L'arrêt de tous les médicaments s'est accompagné d'une régression des signes de pancréatite. Lorsque tous les médicaments ont été réintroduits sauf le gluconate de zinc, les signes sont réapparus. Par ailleurs, les données animales montrent une atteinte pancréatique après intoxication. Aussi, il sera demandé aux Laboratoires de réaliser une revue exhaustive et documentée de tous les éléments évocateurs de pancréatite. Il conviendra aussi de modifier le RCP en conséquence pour indiquer que des manifestations sévères peuvent survenir.

Des affections de la peau ont également été notées dont quatre urticaires graves. Cependant, comme dans le cas des troubles gastro-intestinaux, il existait des facteurs confondant rendant difficile toute conclusion. Un érythème polymorphe a aussi été déclaré avant d'être récusé au profit d'un herpès atypique. Il est cependant émis le souhait d'ajouter dans les RCP que le traitement peut entraîner des affections de la peau.

Des atteintes hématologiques ont également été décrites dont trois cas graves d'aplasie médullaire, d'anémie normocytaire et d'agranulocytose. Une hypocuprémie a également été observée. Ces précisions, notamment les atteintes hématologiques en cas de surdosage, devraient être ajoutées au RCP.

¹11 voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Philippe LABRUNE, Véronique MICHOT, Catherine SGRO et Thierry VIAL

3 abstentions : Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE et Antoine PARIENTE

Nathalie DUMARCET poursuit. Les atteintes hépatiques déclarées, en revanche, apparaissent comme douteuses. Il n'est pas souhaité les mentionner dans le RCP.

Trois cas d'exposition *in utero* ont été signalés, dont deux cas avec d'autres médicaments co-suspects et un cas avec une association ponctuelle de paracétamol. L'utilisation de ce traitement ne semble pas à proscrire pendant la grossesse d'autant que les polyvitamines recommandées chez la femme enceinte contiennent du zinc. Pour autant, il pourrait être utile de demander aux Laboratoires de procéder à une revue plus complète de leur médicament et de leurs effets. Aujourd'hui, le RCP recommande d'éviter ce traitement pendant le premier trimestre de la grossesse dans l'indication de l'acné.

Trois décès sont à signaler. Le premier cas est à récuser car il a été administré au patient de l'Effizinc® au lieu de l'Efient®. Les deux autres cas de décès sont des enfants mort-nés, l'un dont la mère était sous immunosuppresseur et l'autre après interruption médicale de grossesse suite à la mise en évidence de multiples anomalies du fœtus.

Dans le traitement de l'acné, les données d'efficacité reposent sur des études méthodologiquement faibles. Trois études d'efficacité randomisées en double aveugle ont été menées : une étude *versus* placebo dans l'acné sévère et deux études *versus* un traitement de référence (minocycline) dans l'acné inflammatoire. Dans l'étude *versus* placebo, qui a inclus 42 patients en échec de traitements antérieurs, le score inflammatoire a diminué de 45 % dans le groupe traité *versus* 20 % dans le groupe placebo. Il est à noter que la minocycline, qui était antérieurement le traitement de référence, n'est plus recommandée du fait de ses effets indésirables graves (hypersensibilité, hépatite). Dans la première étude *versus* minocycline, aucun traitement n'a montré de supériorité de l'un par rapport à l'autre. Cette étude menée auprès de 56 patients a été jugée non significative. La deuxième étude *versus* minocycline a porté sur l'acné inflammatoire chez 318 patients. Dans ce dernier cas, la minocycline s'est montrée supérieure au gluconate de zinc (63 % contre 31 % de disparition des lésions).

L'usage du gluconate de zinc est cependant bien établi en pratique clinique et fait partie des recommandations actuelles de la Société française de dermatologie, publiées en octobre 2015, et qui placent le gluconate de zinc parmi les « Autres traitements » pour les acnés très légères à moyennes.

Pour l'indication d'acrodermatite entéropathique, le zinc est le seul traitement disponible.

La révision du rapport bénéfice/risque pour les spécialités à base de gluconate de zinc a été soumise au Groupe de travail « médicaments de dermatologie » de l'ANSM le 15 octobre 2015. Il conclut que la balance bénéfice/risque reste positive. Il propose de demander aux Laboratoires de mettre à jour certaines rubriques du RCP, notamment concernant la prise du produit par rapport aux repas. Le Groupe de travail demande aussi la réalisation d'une revue des cas de pancréatites, de grossesses exposées et réclame des données précliniques. Il n'exprime pas d'inquiétude particulière quant à la prise de zinc pendant la grossesse.

Elle conclut. Les questions posées à la Commission sont les suivantes :

« 1/ Compte tenu des données disponibles d'efficacité et de sécurité, considérez-vous que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de gluconate de zinc est favorable.

- dans le traitement de l'acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne,
- dans le traitement de l'acrodermatite entéropathique

2/ La Commission est-elle d'accord pour demander aux trois Laboratoires :

- une revue des cas de pancréatite et des données précliniques et des cas de grossesse exposée
- un renforcement de RCP :
 - o Rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : rappelle de la prise des gélules avec une quantité suffisante d'eau
 - o Rubrique 4.8 (effets indésirables) : ajout d'éruptions cutanées, urticaire, hypocuprémie et modification du libellé sur les manifestations gastro-intestinales
 - o Rubrique 4.9 (surdosage) : ajout du risque d'atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et l'hypocuprémie.

3/ La Commission est-elle d'accord pour demander au Laboratoire de Granions de zinc® un alignement de son indication avec celles du Rubozinc® et d'Effizinc®. »

Pierre AMBROSI indique qu'il s'est rapproché de la Société française de dermatologie qui estime que le gluconate de zinc est un médicament utile, spécialement chez la femme enceinte, pour laquelle il n'existe que peu d'alternatives.

Catherine SGRO estime que le rapport bénéfice/risque semble favorable, en particulier dans l'indication d'acrodermatite, mais aussi pour l'indication d'acné inflammatoire. Elle est favorable au fait de demander aux Laboratoires des informations plus complètes, même si elle émet un doute concernant les pancréatites. Concernant les grossesses, il convient de vérifier si la patiente a eu un traitement à base d'isotrétinoïne précédemment. Elle est favorable au renforcement du RCP et plaide pour un approfondissement de la description des manifestations gastro-intestinales.

Elle s'enquiert par ailleurs du mode de délivrance de ces médicaments. A sa connaissance, Granions de zinc® peut être acheté sans ordonnance.

Nathalie DUMARCET confirme que la prescription médicale est facultative.

Antoine PARIENTE estime que le rapport bénéfice/risque est favorable dans les deux indications. Cependant, pour délivrer du gluconate de zinc pendant la grossesse, il semble nécessaire d'approfondir les connaissances sur les expositions possibles. Il est également favorable à l'ajout des atteintes hématologiques et au renforcement du RCP et à l'alignement des indications des trois spécialités.

Pascale DUGAST qui est aussi favorable, souhaiterait toutefois que ce dossier soit l'occasion d'homogénéiser tous les RCP en précisant la teneur en zinc et la teneur en gluconate des médicaments, à l'instar de ce qui est fait pour Effizinc®.

Il conviendrait également de comprendre pourquoi certaines spécialités, en particulier Rubozinc®, entraînent plus d'interactions que d'autres.

Elle s'étonne également que le Groupe de travail de l'ANSM recommande de prendre le zinc en même temps que les repas alors que le RCP prévoit l'inverse (« la prise du médicament se fera à distance des repas »).

Par ailleurs, il faudrait expliquer pourquoi la rubrique 4.4. du RCP devrait rappeler que le médicament doit être pris avec une quantité suffisante d'eau. Si c'est pour éviter le contact de la gélule avec les parois, il peut aussi être recommandé aux patients de se tenir droit.

Michel DOUSTEYSSIER est globalement favorable à la demande. Il s'étonne cependant que l'on souhaite renforcer les informations sur l'hypocuprémie pour laquelle un seul cas est décelé.

Patrick CARLIER est d'accord avec la proposition. Il donne son accord pour l'acrodermatite entéropathique. Les dernières recommandations de la Société française de dermatologie placent le gluconate de zinc en deuxième intention en cas d'acné légère ou moyenne en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux. Ce traitement présente un intérêt en cas de grossesse, mais le peroxyde de benzoyle n'est pas non plus contre-indiqué pendant la grossesse. Aussi il est inexact de dire qu'il n'existe pas d'alternative pendant la grossesse. Il prend note aussi des demandes complémentaires soumises aux Laboratoires, mais doute qu'elles aboutissent. Enfin, il est favorable au renforcement du RCP même s'il émet les mêmes réserves que Michel Dousteyssier concernant l'hypocuprémie. Il est également favorable à l'alignement de l'indication.

Pierre AMBROSI est d'accord avec la proposition de l'ANSM sur ce dossier.

Le Docteur Nadine PETITPAIN, membre du Centre régional de pharmacovigilance de Nancy, pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque des spécialités Rubozinc®, Effizinc® et Granions de zinc®, intervient en audioconférence pour la partie sécurité.

Nadine PETITPAIN indique que le produit ne présente pas de problème de pharmacovigilance. Les cas de pancréatites sont les éléments les plus interpellant en particulier parmi une population jeune sans facteur de risque.

Pascale DUGAST demande si l'avis de la Commission peut inclure une demande d'homogénéisation des RCP.

Nathalie DUMARCET confirme que c'est une harmonisation de toutes les rubriques du RCP de la spécialité Granions de zinc® avec celui des spécialités Rubozinc® et Effizinc®.

Catherine SGRO souhaite savoir si la Commission peut se prononcer sur les conditions de délivrance de ces médicaments. Plus précisément, elle s'étonne qu'un médicament qui peut provoquer des atteintes hématologiques en cas de surdosage et qui pourrait être prescrit plus largement à la femme enceinte puisse être en vente libre.

Nathalie DUMARCET précise que le gluconate de zinc ne figure pas sur la liste des substances vénéneuses. Par ailleurs, il n'existe pas de signal fort en matière de pharmacovigilance.

Pierre AMBROSI demande si la Commission chargée de l'inscription sur la liste des substances vénéneuses pourrait se pencher sur cette question.

Patrick CARLIER estime que l'avis rendu par la Commission ne conduira pas à modifier les prescriptions des médecins pour les femmes enceintes. En revanche, se préoccuper des prescriptions d'isotrétinoïne avant les prescriptions de zinc est primordial. Des anomalies des corps calleux pourraient laisser penser qu'un traitement à l'isotrétinoïne avait été délivré avant le zinc.

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'unanimité², que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de gluconate de zinc (Rubozinc®, Effizinc® et Granions de zinc®) reste favorable dans l'indication « Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne ». De plus de rapport bénéfice/risque des spécialités Rubozinc® et Effizinc® a été jugé favorable dans l'indication « Acrodermatite entéropathique ».

Toutefois, elle a souhaité les modifications suivantes des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices :

1. rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : rappel de la nécessité de prendre les gélules avec une quantité suffisante d'eau en ajoutant les termes suivants : « ce médicament doit être pris avec une quantité suffisante d'eau ».

2. rubrique 4.8. Effets indésirables :

- ✓ ajout des éruptions cutanées, urticaire, hypocuprémie;
- ✓ actualisation du libellé sur les manifestations gastro-intestinales

3. rubrique 4.9 : Surdosage : Ajout des termes « hypocuprémie » et « atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) »

La Commission souhaite par ailleurs que l'ensemble du RCP, y compris l'indication de la spécialité Granions de zinc® soit harmonisé avec celui des spécialités Rubozinc® et Effizinc®.

Pierre AMBROSI demande si la Commission de suivi estime utile de classer ces spécialités sur la base de leur caractère vénéneux.

Pascale DUGAST répond que ce n'est pas la priorité par rapport à d'autres médicaments, mais ne s'y opposera pas si tel est le souhait de la Commission.

Les autres membres rejoignent ce point de vue.

Catherine SGRO souligne qu'il conviendra de revoir cette question si les remontées révèlent un risque pour la grossesse.

5.1.2 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Estracyt® 140mg, gélule (estramustine phosphate) (Avis)

Vincent GAZIN indique que l'Estracyt® est une spécialité qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1979. Cette spécialité est indiquée dans le traitement des cancers prostatiques hormonorésistants. Elle ne doit pas être utilisée comme traitement de première intention du cancer de la prostate.

Ce médicament figure sur la liste I des substances vénéneuses. Son service médical rendu (SMR) est important (avis Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé du 16 novembre 2005) et il est remboursé à 100 %. Le prix pour 100 gélules est de 215 euros.

L'Estracyt® est commercialisé dans 49 pays dont 21 pays de l'Union européenne. Les ventes du produit ont diminué progressivement entre 2008 et 2013 en France. Cette diminution des ventes s'est accentuée entre 2011 et 2013, en raison sans doute de l'arrivée de nouveaux traitements.

L'efficacité est donnée en termes de taux de réponse, mais il n'existe pas de données en termes de survie globale et de qualité de vie. Un essai non comparatif portant sur 32 patients dont 17 présentant un cancer de la prostate oestrogénorésistant a été conduit avec des critères de jugement subjectifs (signes fonctionnels urinaires et douleurs des localisations métastatiques). Une activité a été démontrée, mais aucune donnée ne porte sur la survie globale et la qualité de vie.

L'estramustine a une place assez limitée dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) du fait des nouvelles thérapeutiques, à savoir le docétaxel en monothérapie, l'acétate d'abiratéron qui a obtenu une AMM en 2011, et l'enzalutamide qui a obtenu une AMM en 2013, tous deux ayant démontré un bénéfice en survie globale dans le traitement des CPRC peu ou pas symptomatiques ou après échappement au docétaxel, et le cabazitaxel qui a obtenu une AMM en 2011 et montre un bénéfice en survie globale après échappement au docétaxel.

Recommandations nationales et internationales : Le référentiel de l'Association européenne d'urologie ne cite pas l'estramustine dans ses recommandations 2015. En 2014, l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) recommandait de ne pas utiliser l'estramustine en association avec le docétaxel dans la prise en charge des patients présentant un CPRC, en raison d'une absence de bénéfice et d'une toxicité majorée, notamment en termes de complications thromboemboliques. Le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie considérait, en 2013, que le docétaxel était le standard de traitement de ce type de cancer plus ou moins associé à l'estramustine au prix d'une toxicité thromboembolique majorée. L'estramustine en monothérapie n'y est pas citée.

L'estramustine est développée dans d'autres indications. L'étude GETUG12 sur le cancer de la prostate localisé à haut risque évalue l'association d'estramustine et de docétaxel. Par ailleurs, le titulaire de l'AMM a

² 8 voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Michel DOUSTEYSSIER, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE et Catherine SGRO

identifié en 2011 une utilisation hors AMM de l'Estracyt® dans le cancer du sein métastatique. Une étude de phase II est en cours.

Vincent GAZIN poursuit. Les différents experts de terrain dont l'avis a été recueilli, indiquent que l'association docétaxel et estramustine n'est plus une association de référence dans le traitement du cancer de la prostate hormonorésistant. La référence est le docétaxel en monothérapie. L'estrามustine en monothérapie, en échappement du docétaxel, a donc une place limitée du fait de l'arrivée sur le marché de nouvelles hormonothérapies et du cabazitaxel.

Une EVALUATRICE commente ensuite le profil de sécurité de l'estrามustine. Les toxicités déclarées sont les suivantes :

- digestive (nausée, vomissement et diarrhée) ;
- endocrinienne (impuissance, gynécomastie) ;
- cardiovasculaire (notamment accident thromboembolique, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle) ;
- hépatobiliaire (altération de la fonction hépatique) ;
- du système immunitaire (hypersensibilité incluant des éruptions cutanées, des œdèmes angioneurotiques et des œdèmes de Quincke, le plus souvent en association à un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ;
- hématologiques et du système lymphatique.

L'évaluation des données de sécurité a été confiée au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Brest. Au 17 octobre 2014, la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) identifiait 81 cas incluant 89 effets indésirables dont 59 graves, et 7 décès. Les effets indésirables les plus rapportés sont des affections du système immunitaire, des affections hépatobiliaires et des affections gastro-intestinales (dont trois pancréatites). Un cas de syndrome de Steven Johnson d'évolution fatale a été noté chez un patient co-traité par Taxotère® (sachant que cet effet indésirable est identifié dans le Résumé des caractéristiques du produit de Taxotère®). Cinq cas de pneumopathie interstitielle ont été déclarés (dont 1 seul pour lequel l'estrามustine est suspect, mais ce dossier est peu documenté). Le CRPV de Brest a également procédé à une revue des PSURs (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) sur la période 2007-2014 et n'a pas identifié de nouveaux signaux de sécurité.

Vincent GAZIN souligne que le bénéfice/risque absolu de l'estrามustine reste favorable, cependant des investigations complémentaires semblent nécessaires en vue de :

- fournir des données d'utilisation en France afin d'identifier un éventuel mésusage,
- définir une population pouvant bénéficier d'un traitement par estrามustine au vu des recommandations en vigueur, des données de la littérature, des alternatives thérapeutiques disponibles et des données d'utilisation afin de mieux préciser l'indication d'un traitement par estrามustine,
- détailler les altérations de la fonction hépatique observées avec estrามustine dans la rubrique 4.8 du RCP et présenter cette rubrique selon la guideline de 2009 sur les RCP.

Ces investigations complémentaires peuvent être menées dans le cadre du suivi normal des médicaments sur le marché par l'ANSM ou dans le cadre d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

La Commission est sollicitée sur les questions suivantes :

« Compte tenu des données disponibles d'efficacité et de sécurité, considérez-vous que le rapport bénéfice/risque de l'estrามustine reste favorable ? Etes-vous favorable à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'estrามustine phosphate ? »

Pierre AMBROSI demande si le médicament est générique.

Vincent GAZIN répond par la négative.

Pierre AMBROSI souhaite savoir si le titulaire de l'AMM pourrait accepter de mener une étude sur l'efficacité de sa spécialité.

Vincent GAZIN suppose que dans l'indication actuelle du cancer de la prostate résistant à la castration, l'estrามustine n'a plus de place privilégiée compte tenu des études en cours sur le possible usage du médicament dans d'autres indications : cancers de la prostate et cancer du sein.

Pierre AMBROSI note que c'est un médicament qui présente des effets indésirables indéniables et problématiques. Or, quelques milliers de patients en France suivent ce traitement sans garantie qu'il puisse apporter un bénéfice.

Patrick CARLIER est aussi interpellé d'autant qu'il n'existe aucune certitude que ces patients présentent un cancer de la prostate hormonorésistant. Il a par ailleurs entendu dire que cette spécialité était utilisée dans le cancer de l'ovaire.

Il ajoute que se pose la question économique compte tenu du prix du produit par rapport aux alternatives thérapeutiques.

Vincent GAZIN reconnaît qu'il doit exister des usages de l'estrามustine hors AMM. C'est une question à poser au Laboratoire titulaire.

Michel DOUSTEYSSIER s'étonne que le bénéfice ne porte ni sur la survie globale ni sur la qualité de vie.

Vincent GAZIN répond que ce sont les critères de jugement des études quand la demande d'AMM a été déposée en 1979. Depuis peu de données ont été produites. Ce ne sont pas les critères actuels.

Pascale DUGAST observe que le bénéfice/risque reste positif. Ce cas peut être comparé au distilbène qui reste une ressource disponible. Par ailleurs, les nouveaux traitements présentent aussi des risques d'effets secondaires. Une réévaluation du bénéfice/risque pourrait être nécessaire pour approfondir la question.

Jean LAFOND constate que la tendance (diminution du nombre de patients traités par Estracyt®), si elle se poursuit au même rythme, devrait conduire à la disparition de cette spécialité. Toutefois, en tant que patient, au vu des données disponibles, il ne souhaite pas que les autorités promeuvent ce traitement puisqu'il existe des alternatives, sans tenir compte du coût du traitement.

Marie-Laure LAROCHE est partagée sur la question. Le fait qu'il émerge de nouvelles molécules ne doit pas entraîner mécaniquement la disparition des plus anciennes. Il est exact cependant que les données d'efficacité de l'estrามustine sont peu robustes. Toutefois, si une réévaluation du bénéfice/risque est demandée, il faudrait aussi conduire une révision du rapport bénéfice/risque des autres traitements.

Vincent GAZIN répond que les AMM des molécules plus récentes ont été accordées entre 2010 et 2013. Elles ont été octroyées sur la base d'études solides permettant de définir un bénéfice dans le domaine de la cancérologie. En termes de profil de sécurité, il rappelle que l'estrามustine est intéressante sur le plan chimique en tant qu'association combinée d'estradiol et de moutarde à l'azote. Son profil d'action est donc intéressant, mais induit aussi des effets indésirables de type cytotoxique.

Antoine PARIENTE note qu'il s'agit d'un médicament de recours qui est prescrit à un petit nombre de patients. Toutefois, s'il reste quelques milliers de patients, il faut s'interroger sur le maintien ou l'usage de ce médicament pour cette population. En tout état de cause, il ne sait que penser du rapport bénéfice/risque, même pour une sous-population de patients. Il est difficile de statuer sur le seul argument que ce médicament n'a pas fait moins bien que d'autres. Il plaide pour une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Sous réserve que cette spécialité soit utilisée en respectant sa place et son indication, il est favorable à une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Catherine SGRO n'est pas en mesure de se prononcer sur le rapport bénéfice/risque. Toutefois, concernant les atteintes hépatiques, elle souhaite obtenir des précisions sur les associations médicamenteuses des patients.

Patrick MAISON explique que dans le cas où la réévaluation serait demandée, le Laboratoire serait informé du déclenchement de cette procédure et qu'il devrait fournir à l'ANSM l'ensemble des données à sa disposition pour établir le rapport bénéfice/risque. L'ANSM serait alors chargée de les évaluer et de faire un rapport complet avec l'appui éventuel d'un CRPV.

Pierre AMBROSI suggère de demander au Laboratoire d'élargir le niveau de preuve avec une étude ad hoc.

Vincent GAZIN, pour répondre à Madame SGRO, indique que les interactions médicamenteuses et associations contre-indiquées dans le RCP sont les suivantes : vaccin anti-méningococcique, vaccins vivants atténués, phénytoïne, immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sels de calcium et acide clodronique. Il n'est en revanche indiqué aucune association pouvant conduire à une augmentation du risque hépatique.

Catherine SGRO souligne que, si le rapport bénéfice/risque est jugé favorable, il conviendra néanmoins de revoir le profil de sécurité de cette spécialité, les précautions d'emploi et les contre-indications.

Vincent GAZIN répond qu'il est proposé de détailler les altérations de la fonction hépatique.

Pascale DUGAST constate une contre-indication avec les sels de calcium et de magnésium. Or, pour faciliter la prise du médicament et éviter les problèmes digestifs, il est recommandé une prise d'antiacide, contenant potentiellement du magnésium ou de l'aluminium. Les données pharmacodynamiques devraient aussi être revues à l'occasion de la réévaluation.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis : il propose que la Commission s'abstienne sur la question du rapport bénéfice/risque de l'estramustine phosphate.

*Vu l'article 11-4 (Modalités d'adoption des avis) du règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM,
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, s'abstient, à l'unanimité³, sur la proposition d'avis suivante :
« le rapport bénéfice/risque de l'estramustine phosphate (Estracyt 140 mg®, gélule ®), reste favorable ».*

Le Président met au vote le second 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, rend un avis favorable, par 7 voix pour et 1 abstention⁴, à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'estramustine phosphate (Estracyt 140 mg®, gélule ®).*

Jean LAFOND estime que le produit va disparaître avec l'arrêt des prescriptions.

5.1.3 Révision du rapport bénéfice/risque de la médroxyprogestérone (MPA), dans son utilisation en Onco-Gynécologie (cancer du sein et de l'endomètre) : suites données à l'avis 2015-05 du 24 mars 2015 relatif à la modification du résumé des caractéristiques du produit (Information)

Vincent GAZIN rappelle que la Commission s'était prononcée pour un rapport bénéfice/risque favorable lors de sa séance du 24 mars 2015. Cependant, les indications de la médroxyprogestérone (MPA) ne reflétaient plus les conditions réelles d'utilisation de cette substance en oncologie. Il avait donc été émis des propositions en vue de revoir les indications avec les pratiques actuelles. La Commission avait rendu un avis favorable à la modification du RCP, sous réserve de l'avis du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et de l'Institut National du Cancer (INCa). Ces avis ont été reçus en juin 2015 (note de l'INCa du 01/06/15 et avis du CNGOF du 06/06/15). Les deux autorités sont favorables aux propositions de l'Agence et ont soumis quelques ajustements à la marge. La section 4.1 du RCP sera modifiée de la manière suivante :

- Suppression de l'indication « traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormono-dépendants »,
- Suppression de l'indication « traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé. »
- Remplacement de l'intitulé de l'indication « traitement hormonal des cancers du sein hormonodépendants » par « Traitement hormonal du cancer du sein métastatique, après échec des modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant »
- Remplacement de l'intitulé de l'indication « traitement hormonal des adénocarcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée » par « traitement hormonal du cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique »
- Remplacement de l'intitulé de l'indication « traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie » par « traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV »

Le Laboratoire titulaire des autorisations de mise sur le marché des deux spécialités concernées (Dépo-prodasone® et Farlutal®) sera informé des modifications à apporter à ses AMM.

Pierre AMBROSI se félicite que les demandes de la Commission formulées en mars aient reçues des avis favorables de l'INCa et de la CNGOF dès le mois de juin.

³ 8 voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Michel DOUSTEYSSIER, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE et Catherine SGRO

⁴ 7 voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Michel DOUSTEYSSIER, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE et Catherine SGRO

1 abstention : Jean LAFOND

5.1.4 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tensionorme®, comprimé sécable (réserpine/bendrofluméthiazide) (Avis)

Le Docteur Nathalie MASSY, expert externe, responsable du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Rouen, en charge du dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tensionorme®, comprimé sécable (réserpine/bendrofluméthiazide), intervient en audioconférence pour la partie sécurité.

Le Tensionorme® est une association fixe de deux substances actives : la réserpine et le bendrofluméthiazide.

Pierre AMBROSI souligne, en introduction, que Tensionorme® existe de longue date en cardiologie, mais qu'il existe d'autres classes médicamenteuses permettant de réguler les hypertension, même de forme sévère. Ce médicament n'est pas non plus recommandé dans les recommandations américaines. De plus, ce produit n'est pas dénué d'effets indésirables. Il n'existe pas de preuve de l'intérêt de Tensionorme® pour la prévention des événements cardiovasculaires. Aussi il n'est pas opposé à la suppression de Tensionorme® d'autant plus qu'il n'a pas identifié de niches dans lesquelles ce produit présenterait un intérêt particulier.

Nathalie MASSY présente le profil de sécurité de Tensionorme®.

Dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), seul ou en compagnie d'autres médicaments suspects, 80 occurrences de la réserpine ont été trouvées. Tensionorme® était suspect dans 47 de ces cas dont 1 seul depuis 2009. Par ailleurs, deux cas d'interaction, rapportés après 2009, sont à signaler : un cas d'hyponatrémie chez une femme de 74 ans après l'adjonction de Tensionorme® et Seroplex®, à son traitement habituel par LASILIX; un cas d'insuffisance rénale aigue avec une hyperkaliémie chez un homme de 77 ans traité par Tensionorme® et Aprovel®. Deux décès sont répertoriés dans la BNPV, chez des patients âgés de 67 et 82 ans. Onze cas d'hospitalisation sont recensés. 35 autres cas sont considérés comme médicalement significatifs. Les atteintes répertoriées par système organe sont diverses :

- cardiologique (essentiellement des bradycardies) ;
- gastro-intestinal (tous les effets étant attendus et mentionnés dans le RCP) ;
- hématologique (dont quatre cas de thrombopénie, affection mentionnée au RCP) ;
- rénal (sans mention au RCP) ;
- nerveux ;
- hépatobiliaire ;
- du métabolisme et de la nutrition ;
- de la peau et du tissu sous-cutané ;
- vasculaire ;
- généraux ;
- psychiatrique.

Au total, 77 effets indésirables ont été répertoriés, graves dans la majorité des cas. Le Laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mentionne dans le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) 4 qu'il n'y a pas d'essai clinique en cours ni de publication nouvelle. Aucun article récent ne met en cause la réserpine et ou le bendrofluméthiazide dans la survenue d'effets indésirables. Dans les travaux récents, la réserpine est utilisée comme réactif dans des travaux de recherche. (Pour mémoire, la réserpine figure sur la liste des médicaments potentiellement inadaptés chez le sujet âgé. (Laroche ML, Charmes JP, Merle L. *Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. European Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63:725-31)).

Pierre AMBROSI observe que les effets indésirables rapportés sont davantage en lien avec la partie diurétique de la molécule qu'avec la partie réserpine.

Nathalie MASSY précise que les effets liés à la réserpine n'ont pas toujours été correctement observés.

Une EVALUATRICE présente la partie efficacité de la spécialité Tensionorme® (réserpine et bendrofluméthiazide). Elle est commercialisée depuis les années 60 et dispose d'une AMM depuis 1988, mais ne dispose pas d'AMM dans d'autres pays européens. Ce produit est distribué sous l'indication « Hypertension artérielle ». Les deux molécules n'existent pas en monothérapie en France. Les données de vente dénotent une nette diminution des ventes depuis 2008. Tensionorme® est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses.

Le Tensionorme® fait partie des médicaments ayant obtenu une AMM avant 2005, faisant ainsi l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation systématique. Les données prises en compte pour cette révision sont celles figurant dans le dossier ayant servi à l'octroi de l'AMM. La révision s'est déroulée de juillet 2014 à janvier 2015, avec un passage en groupe de travail « Cardiologie-Thrombose » de l'ANSM le 9 octobre 2014, à la suite de quoi, il a été décidé de demander au Laboratoire titulaire de fournir à l'ANSM des données d'efficacité (mise à jour des données avec les essais cliniques disponibles, les méta-analyses et toute donnée sur la place du produit dans la stratégie thérapeutique) et une analyse détaillée des données de sécurité dans le cadre de la réévaluation du bénéfice/risque de la spécialité Tensionorme®.

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été soumise par le Laboratoire pour la réévaluation du rapport bénéfice/risque. Il présente essentiellement des données d'efficacité individuelle de la réserpine et du bendrofluméthiazide dans l'hypertension artérielle (HTA). Les données de l'AMM sont des données bibliographiques anciennes et limitées. Par exemple, aucune comparaison directe de l'association n'est faite par rapport à un placebo ou à une spécialité de référence. Seuls sont donnés des résultats indirects sur la baisse de la pression artérielle. Les études ne font figurer aucune donnée sur des critères de morbidité ou de mortalité. Le Laboratoire met en avant des recommandations internationales qui mentionnent la réserpine et les diurétiques thiazidiques.

L'EVALUATRICE poursuit. Par ailleurs, la revue Cochrane réalisée en 2009 démontre son efficacité en tant que monothérapie au même titre que d'autres traitements, soulignant toutefois l'absence de grand essai clinique ne permettant pas de le mettre en évidence clairement.

Selon les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) de 2014 (Réévaluation du 05/03/14), Tensionorme® constitue un traitement préventif de l'hypertension artérielle aux posologies de l'AMM chez de rares patients en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie pour aider à atteindre l'objectif tensionnel non atteint.

La réserpine n'est plus mentionnée dans les recommandations françaises ou européennes. En revanche, les diurétiques thiazidiques conservent une place de choix dans les recommandations des sociétés savantes.

En conclusion, il faut retenir que les composants de cette association fixe ont montré séparément une efficacité sur la baisse de la pression artérielle. Les essais soumis sont anciens, portant sur des effectifs faibles et montrent des preuves indirectes de l'efficacité. Il n'y a pas d'essai clinique comparant ce médicament à un placebo ou à un traitement de référence, ou à un placebo en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne en cas d'échec des traitements de référence pour stabiliser les patients. Les meilleures études concluent indirectement à une équivalence par rapport à d'autres spécialités ou associations. Tensionorme® n'a pas démontré d'effet sur la morbidité ou mortalité cardiovasculaire.

Compte tenu des données d'efficacité disponibles, même si elles sont limitées, et de l'efficacité anti-hypertensive individuelle de la réserpine et du bendrofluméthiazide, et dans la mesure où aucune combinaison n'est spécifiquement recommandée et que le choix se fait en fonction des profils patients et des comorbidités, le groupe de travail Cardiologie-Thrombose s'est prononcé le 10 septembre 2015 a rendu un avis positif quant au rapport bénéfice/risque de ce produit sous réserve d'une restriction de l'indication et d'une diminution de la posologie (3 à 2 comprimés/jour). Le groupe de travail propose de modifier l'indication de la manière suivante : « Traitement de l'hypertension essentielle de l'adulte en cas d'intolérance ou de contre-indications aux traitements de référence chez les patients éligibles à une trithérapie incluant un diurétique ».

Pierre AMBROSI fait remarquer que le groupe de travail de l'ANSM s'est prononcé en octobre 2014 en faveur du retrait du médicament puis est revenu sur sa décision en septembre 2015.

Lotfi BOUDALI explique ce changement de position. En 2014, le groupe de travail s'était prononcé en défaveur du maintien de l'AMM, mais après réexamen de la question de savoir si ce produit avait une place chez certains patients, même si ceux-ci sont difficiles à décrire dans des *guidelines*, il s'est avéré qu'il existe en effet des patients présentant des hypertensions artérielles sévères, ayant des effets adverses à différentes classes d'hypertenseurs, et pour lesquels il est possible d'avoir recours à l'association fixe pour les stabiliser. De plus, la réponse au traitement est mesurable.

Pierre AMBROSI note qu'il n'a jamais vu que le produit était cité dans les hypertensions artérielles résistantes.

Lotfi BOUDALI n'en disconvient pas, mais souligne que la réserpine apparaît souvent en quatrième ou cinquième ligne.

Catherine SGRO ne pensait pas que ce produit était important dans l'arsenal thérapeutique en France. Elle est donc étonnée d'entendre qu'il s'agit d'un produit de niche. Elle souhaite par ailleurs savoir si des alternatives existent.

Lotfi BOUDALI souligne que l'ANSM ne s'opposerait pas au projet si le laboratoire demandait un arrêt de la commercialisation de sa spécialité. Cependant, alors qu'il est parfois complexe de stabiliser des patients, il ne conseille pas *a priori* la sortie du marché du produit. Toutefois, il reconnaît que le nombre de patients concernés reste limité et qu'il est complexe de connaître le profil exact des patients traités par ce produit.

Antoine PARIENTE entend l'argument qui consiste à dire que ce produit est utile à certains patients. Cependant, il est gêné par le fait d'avancer cet argument pour maintenir un rapport bénéfice/risque favorable. Si c'est le cas, cet argument pourrait être invoqué pour d'autres médicaments. De plus, une indication très restreinte du médicament ne permettra pas de noter un quelconque problème de sécurité car, par définition, le nombre de patients traités sera trop faible.

Lotfi BOUDALI rappelle que la réponse thérapeutique est mesurable.

Pierre AMBROSI souligne qu'un essai montre que le simple fait de baisser la pression artérielle ne suffit pas à prévenir les événements cardiovasculaires. Aussi ce n'est pas parce que la réserpine parvient à faire baisser la pression artérielle qu'elle apporte un bénéfice en termes de prévention.

Catherine SGRO est d'accord avec ce raisonnement, mais indique que le fait de ne pas parvenir à faire baisser l'hypertension artérielle en troisième ou quatrième ligne constitue en soi un problème.

Pierre AMBROSI rappelle qu'il existe deux autres classes possibles pour les patients résistant aux associations classiques. De plus, Tensionorme® n'est pas associé à un alpha bloquant ou à un antihypertenseur central. La réserpine est même redondante avec ces deux classes, sans compter les nouveaux antihypertenseurs qui arrivent sur le marché dont l'Entresto® qui semble très efficace.

Marie-Laure LAROCHE constate que les effets indésirables notés dans le profil de sécurité aux Etats-Unis sont beaucoup plus graves qu'en France avec notamment des troubles neuropsychiatriques, des syndromes parkinsoniens, notamment. Elle s'étonne que ce ne soit pas évoqué en France. Elle demande par ailleurs si le maintien de l'AMM en France n'est pas un prétexte à commercialiser le produit en Afrique puisque l'Hexagone est la base des exportations sur ce continent.

Lotfi BOUDALI répond que cette question ne relève pas de la compétence de l'Agence.

Marie-Laure LAROCHE n'est pas convaincue par l'argument qui consiste à dire que le produit pourrait être utilisé en quatrième ou cinquième ligne. Elle ne pense pas qu'il puisse être valorisé en tant que produit de niche, d'autant plus qu'il existe d'autres classes de produits.

Lotfi BOUDALI maintient que ce produit peut constituer une solution pour les patients qui ne peuvent pas recevoir d'associations. Cependant, il reconnaît que ces situations sont rares.

Jean LAFOND rappelle qu'il est important que des traitements de niche puissent être conservés pour des populations restreintes comme dans le cas des maladies rares. Cependant, il souhaite s'assurer que les patients traités par Tensionorme® ne puissent pas être pris en charge avec un autre médicament.

Lotfi BOUDALI souligne que la Société française d'hypertension artérielle, dans un avis transmis à la HAS arrive à la même conclusion, c'est-à-dire qu'elle reconnaît que c'est un antihypertenseur qui ne peut être recommandé en première intention, mais qui peut trouver sa place chez de rares patients dont les traitements possibles sont limités.

Patrick CARLIER témoigne du fait qu'il rencontre très rarement des patients sous Tensionorme® dans sa pratique, même dans les cas d'hypertension sévère. Son arrêt de commercialisation ne le gênerait donc pas dans sa pratique quotidienne.

Pascale DUGAST a vu ce traitement dans sa pratique professionnelle, mais pas essentiellement dans des cas sévères, et plutôt en monothérapie.

Michel DOUSTEYSSIER rappelle tout d'abord que l'hypertension artérielle est un facteur de risque et non une maladie. En restreignant son usage à quelques patients, il sera plus difficile d'en évaluer la toxicité.

Pascale DUGAST est étonnée par le revirement du groupe de travail de l'Agence qui juge le rapport bénéfice/risque favorable dans une indication de niche. Compte tenu des incertitudes qui perdurent, elle propose de demander une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Lotfi BOUDALI répond que le groupe de travail s'est prononcé en octobre 2014 en faveur d'une réévaluation. C'est à la suite de cette dernière qu'elle a jugé en septembre 2015 le rapport bénéfice/risque favorable sous réserve de modifications du RCP.

Pascale DUGAST constate que des dizaines de milliers de patients sont traités par Tensionorme® en Afrique. En Allemagne, de nombreux patients sont aussi pris en charge par ce type d'associations.

Lotfi BOUDALI répond que la réserpine est utilisée en Allemagne et aux Etats-Unis dans le cadre de protocoles de prise en charge de patients hypertendus.

Nathalie MASSY quitte l'audioconférence.

Pierre AMBROSI observe qu'il existe des incertitudes sur le bénéfice de la spécialité, mais qu'elle ne présente pas un profil de risque particulièrement alarmant. Les avis divergent quant à son intérêt thérapeutique : Pour certains, cette spécialité demeure une niche pour les patients difficiles ; pour d'autres, elle ne présente aucun

intérêt supplémentaire. Il revient cependant à la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de se positionner.

Il met au vote la proposition d'avis relative au rapport bénéfice/risque de la spécialité Tensionorme®.

Vu l'article 11-4 (Modalités d'adoption des avis) du règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM,

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, s'abstient, par 6 abstentions, 1 voix pour et 1 voix contre⁵, sur la proposition d'avis suivante :

« le rapport bénéfice/risque de la spécialité de Tensionorme® (Résérpine 0,10 mg / Bendrofluméthiazide 2,5 mg) reste favorable ».

La Commission ne souhaite pas se prononcer sur les propositions de modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes de la notice.

Jean LAFOND explique son vote par le fait que le médicament tend à disparaître naturellement, ce qui est le signe que les prescripteurs doutent de son efficacité.

Michel DOUSTEYSSIER motive son opposition en soulignant qu'il faut savoir évaluer le risque pour se prononcer sur un rapport bénéfice/risque.

Catherine SGRO souligne que l'avis aurait pu être différent s'il avait été décrit clairement les cas dans lesquels le bénéfice/risque est positif.

Pierre AMBROSI répond que cette restriction n'aurait rien changé à son vote.

Patrick MAISON indique que, si des éléments complémentaires sont disponibles ou peuvent être collectés, le dossier pourra repasser pour examen devant la Commission.

Marie-Laure LAROCHE invite à décrire la population traitée par Tensionorme®. Si ces informations confirment que c'est une prescription de niche, alors la position de la Commission pourra être différente.

Lotfi BOUDALI croit pouvoir dire que l'effectif en question est trop limité pour décrire la population concernée. Il va toutefois interroger le pôle épidémiologie de l'Agence pour s'en assurer.

Pierre AMBROSI rejoint les propos de M-L LAROCHE. D'après son expérience, les patients traités par Tensionorme® n'étaient pas intolérants à tout autre traitement.

Pascale DUGAST invite aussi à revoir la posologie du traitement.

Une EVALUATRICE rappelle qu'il est proposé de revoir la posologie et les contre-indications médicamenteuses et de réécrire la rubrique « Effets Indésirables » du RCP. Concernant le descriptif de la population, les informations disponibles sont peu nombreuses, mais on peut dire que l'âge moyen des patients traités est de 70 ans en 2013, et que ce sont essentiellement des femmes (65 %). Aucune information n'est disponible sur les co-prescriptions.

Marie-Laure LAROCHE demande sur quelles données se base la réduction de la posologie.

L'EVALUATRICE répond qu'elle a été revue en fonction des doses habituellement recommandées pour la molécule.

Marie-Laure LAROCHE ne souhaite pas acter des décisions sans essai clinique.

Pierre AMBROSI s'étonne qu'un antihypertenseur soit aussi mal évalué. C'est une lacune considérable, qui tient au fait que c'est un ancien médicament. Pour autant, il est difficile d'accepter qu'il n'y ait eu aucune étude permettant de le comparer à un placebo ou de faire un *dose ranging*.

Pascale DUGAST a le sentiment qu'il est demandé à la Commission de valider les conclusions du groupe de travail.

Lotfi BOUDALI rappelle que la position du groupe a été présentée pour information à la Commission de suivi qui conserve son indépendance.

⁵ 1 voix pour : Jean LAFOND

6 abstentions : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE et Catherine SGRO

1 voix contre : Michel DOUSTEYSSIER

Pierre AMBROSI propose de demander au Laboratoire titulaire de l'AMM de fournir des données complémentaires, notamment sur les chiffres de pression artérielle. Si le Laboratoire souhaite poursuivre la commercialisation de son produit, il acceptera de mettre en place une étude et d'évaluer les différentes doses. S'il la juge trop onéreuse, il cessera sa commercialisation.

Lotfi BOUDALI signale que l'étude, si elle est menée selon les recommandations de l'EMA, portera sur des patients hypertendus naïfs ou en monothérapie. Or, le souhait n'est pas d'aller dans le sens d'une indication de première ligne.

Pierre AMBROSI rappelle que deux importantes études ont été conduites en 2015 dans le cas de l'HTA résistante. Il doit donc être possible de demander au Laboratoire de mener une étude dans cette orientation. En revanche, il convient du fait qu'il est plus difficile de le faire pour les patients intolérants.

Antoine PARIENTE constate que les connaissances actuelles ne permettent pas de dire, parmi les personnes traitées en France, combien sont intolérantes. Or, ce sont ces précisions qui permettront d'orienter l'avis de la Commission.

Lotfi BOUDALI pense qu'il sera difficile de le dire sur une cohorte de quelques milliers de patients.

Pierre AMBROSI demande si la Commission accepte de demander au Laboratoire de mener une étude descriptive de la population actuellement sous Tensionorme®.

Michel DOUSTEYSSIER continue de s'interroger sur l'intérêt d'utiliser plusieurs produits dans le seul but de faire baisser l'hypertension sans information sur les bénéfices réels du traitement.

Pierre AMBROSI rejoint ce point de vue mais propose néanmoins de solliciter des informations descriptives au Laboratoire afin de pouvoir avancer sur ce dossier.

Antoine PARIENTE doute que le Laboratoire puisse mener cette étude sauf à avoir accès aux données de la Sécurité Sociale.

Lotfi BOUDALI précise que l'ANSM a accès ces bases de données.

Catherine SGRO ne souhaite pas que le coût de l'étude incombe à l'ANSM sauf à ce que le Laboratoire la dédommage pour sa réalisation.

Lotfi BOUDALI demande si la Commission est favorable aux modifications de l'AMM notamment concernant l'indication et la posologie.

Pascale DUGAST ne voit pas sur quelle base restreindre l'indication. En revanche, pour la posologie, elle plaide pour une refonte.

Pierre AMBROSI rappelle que la Commission n'est pas contrainte à se positionner sur les modifications de RCP. Il estime qu'il serait plus sage de confier cette responsabilité à l'Agence.

Pierre AMBROSI met au vote la seconde proposition 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, souhaite, à l'unanimité⁶ qu'une étude descriptive de la population recevant un traitement par Tensionorme® (Réserpine 0,10 mg / Bendrofluméthiazide 2,5 mg) soit menée.

5.1.5 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Urispas®, comprimé pelliculé (chlorhydrate de flavoxate) (Avis)

Le Docteur Valérie GRAS, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Urispas®, comprimé pelliculé (chlorhydrate de flavoxate), intervient en audioconférence pour la partie sécurité.

Une EVALUATRICE explique que le chlorhydrate de flavoxate est un antispasmodique musculotrope sans effet anticholinergique aux doses thérapeutiques. Le rapport bénéfice/risque de la spécialité correspondante, Urispas®, a été révisé dans l'indication « impériosité urinaire chez la femme avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable, à l'exclusion des incontinences d'effort ».

La posologie est de trois comprimés par jour en trois prises. C'est un médicament de prescription médicale facultative (PMF) remboursé à 30 % (prix de 5,49 euros). Son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été

⁶ 8 voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Michel DOUSTEYSSIER, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE et Catherine SGRO

obtenue en 1981 dans le cadre d'une procédure nationale. Urispas® est commercialisé en France depuis 1994, mais aussi en Allemagne, en Angleterre, en Espagne et en Italie.

La courbe des données de vente montre une diminution constante des chiffres de vente.

L'EVALUATRICE présente le profil d'efficacité du produit : Les données de l'AMM reposaient sur 1 étude pivot non randomisée chez 71 patients (57 hommes et 14 femmes) traités par 600 mg/j d'Urispas® *versus* placebo pendant 4 à 30 jours. Cette étude a inclus 56 patients traités par flavoxate et 15 par placebo. Elle conclut à 75 % d'évolution positive chez les patients traités *versus* 13,34 % chez les patients du groupe placebo. Les effets indésirables sont à type de constipation, sécheresse buccale et nausées chez 23 patients traités par Urispas® *versus* 6 dans le groupe placebo.

En 1994, à la demande de l'Afssaps (devenue ANSM en 2012), le bénéfice/risque d'Urispas® a été réévalué. A l'époque, le Laboratoire titulaire de l'AMM a fourni huit études cliniques, mais une seule (étude Milani de 1993) a comparé le flavoxate à l'oxybutynine (standard méthodologique). Cette étude randomisée en double-aveugle comparant le flavoxate à l'oxybutynine. Cette étude a démontré que le flavoxate était aussi efficace que l'oxybutynine, mais mieux toléré. Suite à cette réévaluation, l'ancienne indication « *douleurs spasmodiques d'origine urinaire, spasmes vésicaux en rapport avec une sonde vésicale, mictions impérieuses, vessie hyperactive ou détrusor hyperactif* » a été modifiée pour prendre la forme suivante : « Impériosité urinaire chez la femme avec ou sans fuite, uniquement en cas de vessie instable et à l'exclusion des incontinences d'effort ». Une contre-indication supplémentaire a été ajoutée pour le « glaucome par fermeture de l'angle » (initialement il s'agissait d'une mise en garde).

Dans la littérature, les études sont anciennes (1970 à 1995) avec le flavoxate dans l'incontinence urinaire et l'hyperactivité vésicale. Ce sont des études ouvertes, mais non contrôlées, comparatives *versus* anticholinergiques, dont certains n'existent plus actuellement. Deux revues récentes de 2015 montrent que le rapport bénéfice/risque reste favorable dans l'hyperactivité vésicale. Dans une revue Cochrane de 2007, les auteurs concluent qu'il n'y a pas de différence significative en termes d'efficacité entre le flavoxate et les anticholinergiques, mais que la différence est significative en termes de tolérance, le flavoxate étant mieux toléré que les anticholinergiques.

Un avis de la Haute autorité de santé (HAS) a été rendu le 6 novembre 2013 et a conclu à un service médical rendu (SMR) modéré. Selon la HAS, le flavoxate peut être utilisé chez les femmes en cas de contre-indications, de troubles modérés ou d'intolérance aux anticholinergiques.

Le flavoxate n'est plus cité dans les *guidelines* récents sur l'incontinence urinaire voire n'est plus recommandé dans le traitement des incontinences urinaires de la femme. Les alternatives thérapeutiques sont médicamenteuses (anticholinergiques, agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergique, toxine botulinique) et non médicamenteuses (thérapies comportementales, rééducation périnéale, électrostimulation et chirurgie).

Valérie GRAS présente le profil de sécurité du produit. Au total, 21 cas sont rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) dont 13 graves et 8 non-graves sur la période 1980- avril 2015, soit 46 effets indésirables uniques (la plupart des effets indésirables ne figurant pas dans le résumé des caractéristiques du produit d'Urispas®). Parmi les 13 cas graves, on recense 2 cas d'imputabilité vraisemblable (réaction anaphylactoïde, DRESS) et trois cas d'imputabilité plausible (leuconeutropénie). Les autres sont tous douteux.

Sur les données des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) transmis par le Laboratoire pour la période allant du 28 novembre 2005 au 27 août 2010, 14 observations ont été collectées dont 13 présentées pour 27 effets indésirables. Quatre cas sont confirmés médicalement dont deux graves (doublons avec la BNPV). Deux usages non-conformes à l'AMM (hors AMM) ont été dénombrés (chez l'homme). Parmi les cas cliniques notés dans la littérature, on peut citer un cas d'hypersensibilité suite à la prise de flavoxate et de propyphenazone, un cas de glaucome aigu bilatéral par fermeture de l'angle survenu 9 heures après la prise de flavoxate, un cas d'augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine (avec flavoxate et tibolone), un cas d'érythème généralisé associé à une fièvre et à une perte d'appétit (réintroduction positive du flavoxate), un cas d'ictère avec augmentation des enzymes hépatiques et un cas d'érythème prurigineux généralisé avec œdème des mains (réintroduction positive du flavoxate).

Au total le profil de tolérance d'Urispas® paraît acceptable. Les données de la BNPV, des PSUR et de la littérature mettent en évidence : des réactions cutanées, des anomalies du bilan hépatique et des leuconeutropénies, qui ne figurent pas dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens propose d'ajouter les effets indésirables suivants dans la section 4.8 du RCP et de la rubrique équivalente de la notice patients « Erythème, réaction d'hypersensibilité (urticair, œdème de Quincke), augmentations des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL et GGT) et de la bilirubine », et de demander au Laboratoire de réaliser une analyse des données cumulées des cas de leuco-neutropénies.

L'EVALUATRICE ajoute que le dossier a été soumis au groupe de travail« diabéto-endocrino-uro-gynéco » de l'ANSM le 15 octobre dernier. Sa conclusion est la suivante : « *Le rapport bénéfice risque d'Urispas® reste favorable sous réserve de :*

- *ajouter dans la section 4.3 « contre-indications » du RCP et rubrique équivalente de la notice « hypersensibilité à Urispas® ou à l'un de ses excipients »*

- *ajouter les effets indésirables suivants dans la section 4.8 « érythème, réaction d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke), augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL et GGT) et de la bilirubine »*
- *réaliser une analyse des données cumulées des cas de leuco-neutropénies*
- *réaliser une revue de la littérature des cas rapportés d'interaction d'Urispas® avec des médicaments possédant des propriétés anticholinergiques. »*

La question posée à la Commission est la suivante :

« Le rapport bénéfice/risque d'Urispas® reste-t-il favorable sous réserve d'ajouter :

- *dans la section 4.3 « contre-indications » du RCP et rubrique équivalente de la notice patients « hypersensibilité à Urispas® ou à l'un de ses excipients »*
- *dans la section 4.8 « effets indésirables » et rubrique équivalente de la notice patients les effets indésirables suivants « érythème, réaction d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke), augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL et GGT) et de la bilirubine +/- cas de leuconeutropénies (en fonction de la revue des cas par le laboratoire) ».*

Pierre AMBROSI a interrogé un urologue hospitalier qui affirme que le produit reste utile pour les patients qui ne supportent pas les anticholinergiques.

Pascale DUGAST s'étonne que l'indication concerne la femme alors que l'étude pivot porte sur une population d'homme et de femmes.

L'EVALUATRICE précise que, lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque en 1994, les données fournies par le Laboratoire portaient majoritairement sur les femmes. La Commission d'AMM avait donc décidé de modifier l'indication du fait de l'abondance des études chez les femmes et non chez les hommes.

Michel DOUSTEYSSIER s'étonne que l'augmentation des enzymes hépatiques soit ajoutée aux contre-indications alors qu'un seul cas a été noté. Il est surpris par l'absence de hiérarchisation de la fréquence des effets indésirables.

Valérie GRAS répond que les PSUR recensent six cas de troubles hépatiques dont un codé vraisemblable et deux autres plausibles. Des perturbations du bilan hépatique sont décrites régulièrement dans la littérature. Ces cas semblent importants à signaler aux prescripteurs et leur fréquence ne peut être précisée sans étude.

Pascale DUGAST s'étonne que cette spécialité ne figure pas en première indication.

L'EVALUATRICE répond que le médicament est ancien et peut être oublié par les prescripteurs contrairement aux anticholinergiques qui font partie de leur pratique courante.

Marie-Laure LAROCHE est d'accord pour ajouter les effets atropiniques dans le RCP, d'autant que ces effets apparaissent de manière évidente.

Catherine SGRO rejoint les propos précédents.

Valérie GRAS quitte l'audioconférence.

Michel DOUSTEYSSIER estime qu'il serait utile de pondérer les effets indésirables en fonction de leur fréquence.

Pierre AMBROSI propose que soit précisé que de rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été décrits.

Le Président invite les membres de la Commission à se prononcer sur les questions qui lui sont posées.

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'unanimité⁷, que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Urispas® reste favorable, sous réserve des modifications suivantes du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes de la notice :

Rubrique 4.8. Effets indésirables : ajout des effets indésirables suivants : érythème, réaction d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke), augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL et GGT) et de la bilirubine et +/- leuco-neutropénies

La rédaction de la rubrique 4.8. devient ainsi : «

⁷ 8 voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Michel DOUSTEYSSIER, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE et Catherine SGRO

- constipation,
 - sécheresse buccale,
 - céphalées,
 - nausées,
 - érythème, réaction d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke)
 - augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL et GGT) et de la bilirubine
 - leuco-neutropénies (dans l'attente de la revue des cas par le laboratoire). »
- Toutefois, la Commission souhaite préciser que la fréquence des cas d'augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine est rare.

5.2 Arrêt de commercialisation (Information)

5.2.1 Arrêt de commercialisation de la spécialité Galactogil® granulés (contenant notamment du Galega officinalis)

Isabelle YOLDJIAN informe la Commission de l'arrêt de la commercialisation du Galactogil® granulés. Cette spécialité avait reçu un visa d'autorisation en 1946 et une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1997. En 2013, l'Agence avait demandé au Laboratoire titulaire de l'AMM d'adresser une synthèse des données d'efficacité, de sécurité et d'emploi. Les données cliniques étaient quasiment inexistantes et ne permettaient pas de conclure à l'efficacité du produit.

Aucune information ne permettait non plus de préciser si le produit offrait une sécurité suffisante pour la femme allaitante et le bébé allaité.

Il a ainsi été demandé au Laboratoire de fournir un programme détaillé et argumenté d'étude non clinique. En juillet 2015, il a répondu à l'ANSM qu'il ne souhaitait pas poursuivre le développement de sa molécule pour des raisons financières.

La commercialisation de cette spécialité est donc arrêtée depuis septembre 2015.

6 Questions diverses (information)

En l'absence de questions diverses, la séance est levée à 16h15.