

Numero unique de document : GT052015023

Date document : 16/06/2015

Direction : DP2 CARDIO

Pôle : CARDIO ENDOC

Personne en charge : Isabelle YOLDJIAN

Médicaments de diabétologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Séance du 23 avril 2015 en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Membre	☒	☐	
M. FAILLIE Jean-Luc	Membre	☒	☐	
M. FAURE Sébastien	Membre	☐	☒	
M. GERSON Michel	Membre	☒	☐	
Mme GIRARDIN Elisabeth	Membre	☒	☐	
M. KALOUSTIAN Edgar	Membre	☐	☒	
Mme KUTTENN Frédérique	Membre	☒	☐	
Mme MAZOUNI Chafika	Membre	☐	☒	
M. MENARD Jean-Pierre	Membre	☐	☒	
M. NAETT Marc	Membre	☒	☐	
M. SAINT Fabien	Membre	☐	☒	
M. BELAIBA Maher	Evaluateur	☐	☒	
Mme DAYANI Pauline	Evaluateur	☒	☐	
Mme DRUET Céline	Directrice Ajointe DP CARDIO	☒	☐	
Mme ECHEMANN Muriel	Evaluateur	☐	☒	
M. EMMERICH Joseph	Directeur DP CARDIO	☐	☒	
Mme LEHELLEY Christine	Evaluateur	☐	☒	
Mme PEREL Clémence	Evaluateur	☐	☒	
M. PERSONNE Stéphane	Evaluateur	☐	☒	
Mme SACCAL-DIAB Dahlia	Evaluateur	☐	☒	
Mme THOMASSIN Camille	Evaluateur	☒	☐	
Mme UZZAN Muriel	Evaluateur	☐	☒	
Mme WAECHTER Anne-Isabelle	Evaluateur	☐	☒	
Mme YOLDJIAN Isabelle	Chef de pôle DP CARDIO	☒	☐	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Point d'étape – RTU Méthotrexate dans le traitement de la Grossesse Extra-Utérine	CT	Pour information		Non
				Non	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	OPALGYNE 0.1%, solution vaginale en récipient unidose (benzydamine)	DSD / PD	Pour discussion	Non	Non
3.2	COLPOSEPTINE, comprimé gynécologique (promestriène/chlorquinaldol) COLPOTROPHINE 1%, crème (promestriène) COLPOTROPHINE, capsule vaginale (promestriène)	DSD / PD	Pour discussion	Non	Non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance	
Nom du dossier	OPALGYNE 0.1%, solution vaginale en récipient unidose (benzydamine)
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐

Présentation de la problématique
Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité OPALGYNE 0.1%, solution vaginale en récipient unidose (benzydamine) dans le cadre du programme systématique de réévaluation des anciennes AMM.
Indication: « <i>traitement de la symptomatologie douloureuse liée à l'inflammation vaginale dans les vaginites aiguës</i> »
L'ANSM a engagé, avec un objectif de protection de la santé publique, un programme de révision/réévaluation de la balance bénéfices/risques des médicaments dont les AMM ont été octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005, en tenant compte à la fois de l'évolution des connaissances concernant leurs bénéfices et leurs risques, mais aussi des progrès de la thérapeutique.

L'objectif de ce programme est d'évaluer la nécessité de modifier les conditions réglementaires d'utilisation de ces produits afin de les adapter aux derniers développements des connaissances médicales et scientifiques voire de retirer ou suspendre les AMM des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est désormais défavorable compte tenu des connaissances acquises au moment de la révision.

Question posée	Le rapport bénéfice/risque de la spécialité OPALGYNE 0.1%, solution vaginale en récipient unidose (benzydamine) est-il toujours favorable ?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global		6 votants sur 6 membres présents	
Nombre d'avis favorables		6	
Nombre d'avis défavorables		0	
Nombre d'abstention		0	
Avis relatif à la question posée	Problématique : le traitement de la vaginite aiguë est essentiellement étiologique. En cas de vaginite bactérienne, le métronidazole est recommandé en première intention. En cas de vaginite à trichomonas, les antiparasitaires nitro-imidazolés sont recommandés en première intention. En cas de candidose, les antifongiques imidazolés seront donnés en première intention. Le traitement par benzydamine sera effectué après le traitement étiologique. Opalgyn est le seul traitement de sa classe (AINS à action locale). Les alternatives thérapeutiques sont les antiseptiques locaux ou les solutions à usage topique dites « lavantes » qui n'ont pas de statut de médicament. Efficacité : Les données de l'AMM et de la littérature sont concordantes : elles montrent une supériorité de la benzydamine par rapport au placebo sur la symptomatologie douloureuse liée à la vaginite. Toutefois, les études sont anciennes et comportent peu de patientes. Des études spécifiques ont été réalisées dans la vaginite post radique. Sécurité En France (<u>analyse BNPV</u>), seuls 2 cas graves sont retrouvés (1 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) et 1 cas de probable Steven Johnson) mais l'imputabilité d'Opalgyn reste douteuse au vu des autres médicaments également suspectés. Les autres cas non graves décrits concernant des réactions locales au site d'administration. Les données du <u>dernier PSUR (période 01/11/2009 au 31/12/2012)</u> ne mettent pas en évidence de cas rapportés en France. 10/13 cas rapportés sont des erreurs médicamenteuses (ingestion de benzydamine) survenus en Italie ou en Espagne où la benzydamine est commercialisée sous forme de poudre, à reconstituer en solution (nécessitant une manipulation) alors que la présentation d'Opalgyn en France est une solution conditionnée dans une canule ne nécessitant pas de manipulation. Les EI découlant de ces erreurs médicamenteuses sont majoritairement des troubles neurologiques, psychiatriques et gastro-intestinaux. Les 3 cas rapportés en France sont 1 dermatite de contact, 1 urticaire		

	généralisé et un DRESS syndrome) Dans la littérature, les effets suivants sont également décrits mais n'ont pas été retrouvés en France : - des cas de photo-allergie et de dermatite de contact sont décrits lors de l'utilisation de benzydamine mais sont essentiellement retrouvées en application sous forme de crème. - un usage récréatif (recherche d'hallucinations, expériences sensorielles diverses) est rapporté essentiellement au Brésil où le produit est facilement accessible (car disponible sans prescription médicale), également dans certains pays de l'Union européenne (notamment Pologne et Roumanie) et plus récemment en Turquie depuis 2012. Aucun signal ne semble remonter en France. Avis des experts en pratique : Opalgyné n'est pas un traitement étiologique de la vaginite mais le produit est utilisé en pratique dans le soulagement des symptômes douloureux de la vaginite aiguë et notamment dans la vaginite post-radique.	
<i>Avis majoritaires</i>	Le bénéfice d'Opalgyné est modéré dans le soulagement des symptômes de la vaginite aiguë, basé sur des études anciennes. Néanmoins ce produit présente un intérêt en pratique clinique, notamment dans la vaginite post-radique où il semble particulièrement utile. Le profil de tolérance est essentiellement marqué par des erreurs d'administration (prise orale) et des réactions allergiques locales. Le rapport bénéfice/risque de la spécialité OPALGYNE 0.1%, solution vaginale en récipient unidose (benzydamine) reste favorable. Les rubriques 4.4, 4.8, 4.6 et 4.9 devront être actualisées.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
- Mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 en fonction des données disponibles sur le risque photosensibilisant et allergique ; - 4.6 : modification du paragraphe sur les risques malformatifs issu du PhWP d'avril 2004 communs à tous les AINS ; - 4.9 : description des symptômes liés à un surdosage en benzydamine.	ANSM -->Laboratoire Innotech international	Proposition pour avis après commission de suivi B/R du 30 juin 2015.

	Nom du dossier	COLPOSEPTINE, comprimé gynécologique (promestriène/chlorquinaldol) COLPOTROPHINE 1%, crème (promestriène) COLPOTROPHINE, capsule vaginale (promestriène)
	Dossier thématique	☐
	Dossiers Produits – Substances (National)	☒
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐

Présentation de la problématique :

Révision du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de promestriène et de promestriène/chlorquinaldol dans le cadre du programme systématique de réévaluation des anciennes AMM :

- **COLPOSEPTINE, comprimé gynécologique (promestriène/chlorquinaldol)** : « *atrophie vaginale par carence estrogénique en cas de surinfection* ».
- **COLPOTROPHINE 1%, crème (promestriène)** : « *troubles trophiques vulvaires (sécheresse, démangeaisons, douleurs lors des rapports sexuels)* »
- **COLPOTROPHINE, capsule vaginale (promestriène)** : « *troubles trophiques vulvo-vaginaux* »

L'ANSM a engagé, avec un objectif de protection de la santé publique, un programme de révision/réévaluation de la balance bénéfices/risques des médicaments dont les AMM ont été octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005, en tenant compte à la fois de l'évolution des connaissances concernant leurs bénéfices et leurs risques, mais aussi des progrès de la thérapeutique.

L'objectif de ce programme est d'évaluer la nécessité de modifier les conditions réglementaires d'utilisation de ces produits afin de les adapter aux derniers développements des connaissances médicales et scientifiques voire de retirer ou suspendre les AMM des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est désormais défavorable compte tenu des connaissances acquises au moment de la révision.

Question posée	Le rapport bénéfice/risque de la spécialité COLPOSEPTINE, comprimé gynécologique (promestriène/chlorquinaldol) est-il toujours favorable ?
-----------------------	---

Votes

Nombre de votants sur nombre global	6 votants sur 6 membres présents
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée

Problématique : les affections vulvo-vaginales dues à la carence estrogénique post ménopausique entraînent une altération de la qualité de vie. Colposeptine est un traitement symptomatique. Les alternatives thérapeutiques sont les anti-infectieux (traitements spécifiques des germes) et les estrogènes locaux.

Efficacité

Dans la littérature, de nombreuses études montrent le bénéfice de l'utilisation d'œstrogènes par voie locale dans le traitement de l'atrophie vaginale notamment post-ménopausique. En ce qui concerne le promestriène

proprement dit, plusieurs études de faibles effectifs montrent un bénéfice par rapport au placebo et une amélioration du trophisme vaginal et des symptômes cliniques.

Pour colposeptine, les données d'efficacité de l'AMM sont de faible niveau de preuve (deux études comparatives versus Polygynax et une étude non comparative, avec des effectifs faibles).

Le rôle du chlorquinaldol associé au promestriène dans cette indication n'est pas documenté (AMM ancienne).

Le bénéfice de cette association est incertain dans son indication (et rejoint la conclusion exprimée par l'avis de la HAS →SMR insuffisant).

Sécurité

Les données issues du dernier PSUR (période du 1er octobre 2009 au 30 septembre 2012 pour promestriène/chlorquinaldol) et des notifications spontanées correspondent au profil de sécurité d'emploi attendu. Des erreurs d'administration ont été mises en évidence (administration par voie orale). Aucun nouveau signal de sécurité d'emploi n'a été observé.

Avis des experts : en pratique clinique, le recours à Colposeptine dans le traitement des atrophies vaginales en cas de surinfection s'accompagne de résultats souvent satisfaisants. L'association fixe d'un estrogène local et d'un antiseptique permet d'éviter de recourir à deux traitements locaux simultanés en cas de surinfection.

Avis majoritaires

Le bénéfice de la promestriène a été démontré dans l'atrophie vaginale liée à la carence estrogénique de la femme ménopausée. Le rôle du chlorquinaldol associé au promestriène dans cette indication n'est pas documenté (AMM ancienne). Néanmoins Colposeptine présente un intérêt en pratique clinique car l'association fixe à un antiseptique permet de ne pas recourir à l'association de deux traitements locaux simultanés en cas de surinfection.

Le profil de tolérance est essentiellement marqué par des erreurs d'administration (prise orale).

Le rapport bénéfice/risque de la spécialité Colposeptine (promestriène/chlorquinaldol) reste positif sous réserve :

- D'ajouter la mention « ne pas avaler » en rubrique 4.2 du RCP afin d'éviter les erreurs d'administration.
- De documenter les rubriques 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.1 et 5.3 du RCP et de la notice, qui sont vides actuellement.

Avis minoritaires

Proposition d'action :	Par	Échéance
1. Demander au laboratoire de mettre à jour/compléter les libellés des rubriques du RCP et de la Notice.	ANSM --> Laboratoire titulaire	Proposition pour avis à la commission de suivi BR du 30 juin 2015
2. Demander au laboratoire de renforcer les mentions de la		

Notice et de l'étiquetage afin d'éviter l'ingestion des comprimés gynécologiques de Colposeptine par voie orale		
Question posée	Le rapport bénéfice/risque de la spécialité COLPOTROPHINE 1%, crème (promestriène) et de la spécialité COLPOTROPHINE, capsule vaginale est-il toujours favorable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6 votants sur 6 membres présents
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
Efficacité : Les données de l'AMM sont issues d'études anciennes menées sur de petits effectifs. Cependant, l'utilisation d'œstrogènes locaux dont la promestriène pour le traitement de l'atrophie vaginale lié à la ménopause fait l'objet d'un consensus large dans la littérature. Alternatives thérapeutiques : Autres estrogènes locaux. Utilisation de lubrifiants, d'hydratants locaux. Sécurité : les données issues du dernier PSUR (période du 1er avril 2009 au 31 mars 2012 pour promestriène) et des notifications spontanées correspondent au profil de sécurité attendu. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence. La majorité des effets observés sont locaux ou de type allergique et sont généralement non graves.		
Avis majoritaires		
Le bénéfice de la promestriène a été démontré dans l'atrophie vaginale liée à la carence estrogénique de la femme ménopausée et fait l'objet d'un consensus large dans la littérature. Les données de sécurité ne mettent pas en évidence de nouveau signal et la majorité des effets observés sont locaux ou de type allergique et sont généralement non graves. Le rapport bénéfice/risque des spécialités Colpotrophine crème et capsules reste favorable, sous réserve de demander au laboratoire des clarifications sur la possibilité d'un effet systémique estrogénique à l'origine des cas observés de saignements vaginaux, nodules mammaires et polypes vaginaux. Le cas échéant, les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP et les rubriques correspondantes de la notice devront être modifiées pour inclure ce risque.		
Avis minoritaires		
Proposition d'action :	Par	Échéance
Demander au laboratoire de clarifier l'imputabilité de certains effets indésirables (cas de saignements vaginaux, nodule mammaire, polype cervical) observés dans une étude publiée en 2009 (<i>Sun et al. 2009</i>) et discuter la probabilité d'une	ANSM --> laboratoire titulaire	Proposition pour avis à la commission de suivi BR 30 juin 2015

imprégnation estrogénique. Compléter si nécessaire les rubriques de sécurité d'emploi du RCP et de la Notice.		
---	--	--