

Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

Séance du 5 avril 2016

Retour sur la séance du 5 avril 2016

de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices/risques des produits de santé

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé a tenu sa première séance le 5 avril 2016, depuis sa création par décision du Directeur général de l'ANSM du 7 mars 2016.

Election du Président et du Vice-Président de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

Dans le cadre du renouvellement des membres de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM, il a été procédé à l'élection du président et du vice-président de la Commission.

A l'issue de ces votes, Monsieur Pierre AMBROSI a été élu Président de la Commission et Monsieur Joël ANCELLIN, Vice-président.

Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de trimébutine (Débridat® et ses génériques) ou de l'association Trimébutine/Ruscogénine (Proctolog®)

La trimébutine est un antispasmodique musculotrope aux propriétés d'agoniste enképhalinergique, stimulant la motricité intestinale.

Les indications thérapeutiques, chez l'adulte et l'enfant, sont les suivantes :

- Pour les formes orales : « traitement symptomatique :
 - o des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires
 - o des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ».
- Pour les formes injectables :
 - o « Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
 - o Traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire et en préparation des examens radiologiques et endoscopiques ».

Les spécialités concernées sont : le princeps Débridat® et ses génériques. Deux de ces spécialités sont en prescription médicale facultative (Débricalm® et Trimébutine Biogaran conseil 100 mg®).

La trimébutine est également disponible en association à la ruscogénine dans les spécialités Proctolog® (crème rectale et suppositoires) dont les indications sont les suivantes: traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire.

Cette substance active a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation¹ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

Les données d'efficacité et de sécurité ont été présentées à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*.

¹ La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative.

A ce stade, les dossiers peuvent être soumis non seulement à l'avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque, mais également au niveau du PRAC selon le caractère national ou européen de la réévaluation.

Elle s'est inquiétée de la toxicité neurologique et cardiaque mise en évidence à l'occasion de surdosages ou chez l'enfant de moins de 2 ans. En cas d'ingestion massive, la toxicité cardiovasculaire et neurologique peut être à l'origine de décès.

La Commission a également constaté un profil d'effets indésirables dominé par les effets cutanés et immunologiques (cas d'anaphylaxie et de dermatite de contact) et de risque surajouté de manifestations cutanées et immunologiques avec l'association trimébutine/ruscogénine.

Considérant en outre que les données d'efficacité reposent sur un usage empirique et des études anciennes et de qualité méthodologique faible et que, chez l'enfant, le niveau de preuve est très faible et repose essentiellement sur une extrapolation des données disponibles chez l'adulte, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a estimé que

- le rapport bénéfice/risque des **spécialités à base de trimébutine** sous **formes orales** (Débridat® et génériques), hors spécialités de prescription médicale facultative, était favorable dans le « traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux » ;
- le rapport bénéfice/risque des **spécialités de prescription médicale facultative (PMF) à base de trimébutine** était favorable chez l'adulte dans le « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif » ;
- le rapport bénéfice/risque des **spécialités à base de trimébutine** (Débridat® et génériques) était défavorable chez **l'enfant de moins de 2 ans** ;
- le rapport bénéfice/risque des **spécialités à base de trimébutine** sous **formes orales** (Débridat® et génériques) était défavorable dans le « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » ;
- le rapport bénéfice/risque de la **spécialité à base de trimébutine** sous **forme injectable** (Débridat® 50 mg/5 ml) était défavorable dans le « traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » ;
- le rapport bénéfice/risque de la **spécialité à base de trimébutine** sous **forme injectable** (Débridat® 50mg/5 ml) était défavorable dans l'indication « en préparation des examens radiologiques et endoscopiques » ;
- le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de **trimébutine et de ruscogénine** sous **forme rectale** (Proctolog®) était défavorable dans l'indication « traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire ».

La Commission s'est par ailleurs majoritairement abstenue quant au rapport bénéfice/risque de la **spécialité à base de trimébutine** sous **forme injectable** (Débridat® 50 mg/5 ml) dans les deux indications suivantes :

- « traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif » ;
- « traitement d'appoint de l'iléus paralytique post-opératoire ».

Elle a également jugé que des modifications des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices étaient nécessaires pour les spécialités à base de trimébutine sous formes orales (Débridat® et génériques), hors spécialités de prescription médicale facultative, dans le « traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux » et notamment de la rubrique 4.2 (Posologie) (formulations granulés) : suppression des posologies et modes d'administration chez l'enfant de moins de 24 mois.

Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et ses génériques)

Le bromure de pinavérium est un spasmolytique. C'est un antagoniste calcique qui inhibe l'entrée du calcium au niveau de la cellule musculaire lisse intestinale.

Ses indications, chez l'adulte, sont les suivantes :

- Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux;
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires;
- Préparation au lavement baryté.

Les spécialités concernées sont : le princeps Dicétel® et ses génériques Pinavérium®.

Le bromure de pinavérium a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation² des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

A l'issue de cette révision, il a été décidé d'engager la réévaluation du rapport bénéfice/risque en raison d'une incertitude quant au bénéfice de cette substance active dans certaines indications au regard des risques identifiés.

Les données d'efficacité des médicaments à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et ses génériques) et leur profil de sécurité ont été présentés à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*.

La réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments a mis en évidence une prépondérance d'effets indésirables dermatologiques et gastro-intestinaux non graves favorisés par le non-respect des précautions d'administration.

Au vu de ces données, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*, a souhaité l'ajout d'une précaution d'emploi (rubrique 4.4) dans les RCP et des rubriques équivalentes des notices des spécialités à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et ses génériques) : « prise du médicament avec un grand verre d'eau en position assise au milieu du repas. Ne pas s'allonger pendant 30 minutes ».

Les réactions d'hypersensibilité immédiate à type d'œdème de Quincke n'apparaissant pas actuellement dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de ces spécialités, la Commission a souhaité que soit précisée la typologie de ces réactions.

Au vu des données d'efficacité et de sécurité qui lui ont été présentées en séance, la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*, a estimé que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bromure de pinavérium (Dicétel® et ses génériques) était favorable dans le « traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ».

En revanche, elle a considéré que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités était défavorable dans les deux indications suivantes :

- « Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » ;
- « Préparation au lavement baryté ».

La suppression de ces deux indications dans les résumés des caractéristiques du produit et des rubriques équivalentes des notices (rubrique 4.1 : Indications thérapeutiques) a ainsi été proposée.

Enfin, en raison de l'absence de signal, la Commission est favorable au maintien de la posologie maximale de 300 mg/j dans les RCP (rubrique 4.2 : Posologie et mode d'administration) dans le « traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux », bien que cette posologie maximale ne repose que sur des données d'efficacité peu robustes.

Révision du rapport bénéfice/risque de la déféroxamine (Desféral®)

La déféroxamine est un agent chélateur des anions trivalents : ion ferrique et ion aluminium trivalent. Elle est utilisée par voie parentérale (intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée et intrapéritonéale chez les patients dialysés).

Elle est indiquée :

- dans l'hémochromatose primitive non curable par saignées ;
- Dans l'hémosidérose secondaire ;
- Dans les intoxications martiales aiguës ;
- Dans l'intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé ;
- A des fins diagnostiques - Test au Desféral :
 - dépistage des surcharges ferriques par dosage de la sidérurie ;
 - diagnostic d'hémochromatose, orientation du traitement et dépistage des formes latentes dans les familles de sujets hémochromatosiques ;

² La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative.

A ce stade, les dossiers peuvent être soumis non seulement à l'avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque, mais également au niveau du PRAC selon le caractère national ou européen de la réévaluation.

- diagnostic de l'intoxication aluminique, en particulier lorsque l'aluminémie est comprise entre 1 et 3 micromoles/L (27 à 81 microgrammes/L).

La spécialité concernée est le Desféral®.

Cette substance active a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation³ des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005).

Les données d'efficacité et de sécurité ont été présentées à la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé*.

L'efficacité de la déféroxamine est établie dans les indications thérapeutiques et diagnostiques de son AMM.

Les effets indésirables (EI) notifiés sont majoritairement attendus dont 62% sont graves. Au vu des données disponibles et en particulier compte tenu des données de toxicologie animale, la responsabilité de la déféroxamine dans la survenue d'atteinte hépatique ne peut être totalement exclue bien que cette responsabilité soit difficile à établir dans certains cas.

Ainsi, l'avis de la *Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé* a été sollicité sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité Desféral® (déféroxamine), qu'elle a jugé favorable.

Les avis rendus par les Commissions consultatives de l'ANSM constituent un des éléments pris en compte dans la décision du Directeur général de l'ANSM. Les avis des Commissions ne préjugent pas des décisions de l'ANSM. Ce texte est un relevé des principales conclusions des dossiers inscrits à l'ordre du jour et ne constitue pas le compte-rendu de la séance qui sera publié prochainement.

³ La révision de l'AMM est dans un premier temps une réévaluation interne (ANSM) avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider soit de ne rien faire, soit de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser comme par exemple en demandant une modification de l'information, en mettant en place une enquête ou un suivi. L'Agence peut aussi, après la révision, lancer une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative.

A ce stade, les dossiers peuvent être soumis non seulement à l'avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque, mais également au niveau du PRAC selon le caractère national ou européen de la réévaluation.