

**DIRECTION DE LA STRATEGIE ET
DES AFFAIRES INTERNATIONALES**
Pôle coordination Conseil et Commissions
Dossier suivi Par Hédia MIZOURI/Béatrice PETRINI
Tél. : 01.55.87.33.43
Fax : 01.55.87.30.02

Commission de suivi du rapport
bénéfice/risque des produits de
santé n°1

19 mars 2013

Compte-rendu réunion du 19 mars 2013

Etaient présents :

Membres de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé:

Pierre AMBROSI
Patrick CARLIER
Loïc DE CALAN
Pascale DUGAST
Sophie GAUTIER
Philippe LABRUNE
Jean LAFOND
Marie-Laure LAROCHE
Antoine PARIENTE
Catherine SGRO
Maryne THIERRY-DUROT
Thierry VIAL

Absents/excusés :

Hélène BERRUE GAILLARD
Michel DOUSTEYSSIER

Intervenants de l'ANSM :

François HEBERT, Directeur général adjoint de l'ANSM
Jean-Baptiste BRUNET, directeur de la stratégie et des affaires internationales (DSAI)
Carole LE-SAULNIER, directrice des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)
Patrick MAISON, directeur adjoint de la surveillance (SURV)
Isabelle ROBINE (SURV)
Isabelle YOLDJIAN (CARDIO)
Camille THOMASSIN (CARDIO)
Bénédicte HAY (CARDIO)
Lotfi BOUDALI (CARDIO)
Pascale MAISONNEUVE directrice de la direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares (INHEP)
Arnaud BATZ (NEURHO)
Véronique LAVERGNE (NEURHO)
Augusto FERNANDEZ (NEURHO)
Catherine DEGUINES (NEURHO)
Françoise GOEBEL (SURV)

Autres participants de l'ANSM

Florent PERIN-DUREAU directeur de la direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Martin TRIBOUT (CARDIO)

Dahlia SACCAL-DIAB (CARDIO)
Florence CARDONA (SURV)

Secrétariat des commissions:

David MORELLE, DSAI chef de pôle coordination conseil et commissions (COCOM),
Béatrice PETRINI, DSAI Pôle COCOM, coordonnateur
Emilie NENOFF, DSAI Pôle COCOM, coordonnateur
Hédia MIZOURI, DSAI Pôle COCOM, gestionnaire
Paule DRUBIGNY, UBIQUS

Ordre du jour

DIRECTION DE LA STRATEGIE ET.....	1
DES AFFAIRES INTERNATIONALES.....	1
POLE COORDINATION CONSEIL ET COMMISSIONS.....	1
1 PRESENTATION DE L'ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE DE L'AGENCE.....	5
1.1 Décisions de police sanitaire	5
1.2 Approches communautaires	5
1.3 Notion de médicament	6
1.4 Procédures d'AMM pour les médicaments à usage humain	6
1.5 Notion de dispositif médical	7
2 PRESENTATION ET ADOPTION DU REGLEMENT INTERIEUR.....	7
3 ELECTION DU PRESIDENT ET DU VICE-PRESIDENT	10
4 RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE PRAC LORS DE LA REUNION DU 4 AU 7 MARS 2013.....	11
5 DOSSIERS THEMATIQUES	13
5.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé	13
Présentation du programme en cours et méthodologie	13
5.2 Point d'information sur les contraceptifs oraux combinés (COC)	14
5.3 Point d'information sur DIANE 35®.....	17
5.4 Point d'information sur MYOLASTAN et ses génériques.....	18
5.5 Réévaluation du bénéfice risque des médicaments à base de naftidrofuryl (Pour Avis)	19

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS :

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 19 mars 2013.

Les déclarations publiques d'intérêt de Pierre Ambrosi et Patrick Carlier, datant de plus d'un an, ont été actualisées en séance.

La séance est ouverte à 13 heures 15.

François HEBERT souhaite la bienvenue aux membres de la commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé. Il les remercie d'avoir accepté de prendre part à l'une des commissions les plus importantes au vu de l'actualité récente et des attentes des patients et des professionnels en matière de suivi des produits de santé. En effet, la commission aura notamment pour mission de vérifier que les produits mis sur le marché gardent une place dans l'arsenal thérapeutique au fil des ans.

Le champ des produits de santé représente par ailleurs un domaine de compétence considérable, alors même que l'étude du rapport bénéfice/risque constitue l'un des axes majeurs de la réforme de l'Agence. Les conclusions de la commission, qui associent experts, représentants d'associations de patients, médecins et pharmaciens – pratiquants de terrain, seront donc particulièrement attendues.

Dans un souci de transparence mais également de pédagogie, l'intégralité des débats sera filmée. De fait, la remise en cause de la mise sur le marché de produits à l'usage répandu est susceptible de générer à la fois des désordres et des interrogations. Certains détracteurs de l'Agence estimeront que ses décisions sont insuffisantes, d'autres au contraire qu'elles sont excessives. La Direction générale attend donc de la commission de suivi qu'elle explique les avis qu'elle prendra.

François HEBERT rappelle que l'ANSM a initié un travail considérable de réévaluation du rapport bénéfice/risque pour les autorisations de mise sur le marché délivrées jusqu'au 31 décembre 2005. Ce processus viendra alimenter les travaux de la commission. Cette dernière devra également se pencher sur la mise sur le marché des dispositifs médicaux, qui représentent en enjeu crucial d'avenir. Enfin, les travaux de la commission devront s'inscrire dans le cadre européen, qui viendra limiter ses prérogatives dans certains cas.

En conclusion, François HEBERT indique que les notions de transparence et de confidentialité, si elles peuvent sembler contradictoires, devront représenter une exigence permanente pour les membres de la commission. Les débats seront en effets rendus publics au terme du processus de décision afin d'éclairer patients et professionnels de santé sur les prises de position de l'Agence. Toutefois, les informations contenues dans les documents préparatoires envoyés aux membres des commissions ne devront en aucun cas être communiquées à l'extérieur.

A l'issue d'un tour de table de présentation des membres de la commission, Patrick CARLIER prend la parole afin de rendre hommage à Patrick de Roef, décédé au cours de la semaine précédente. Médecin, il avait participé à toutes les étapes de la mise en route de la sécurité du médicament en France depuis les années 1980. Son intérêt pour la pharmacovigilance avait démarré à Fernand Vidal. Patrick DE ROEF avait ensuite regagné la DPHM sous l'impulsion de Georges LAGIER au sein de l'ancêtre de l'unité de pharmacovigilance. Il avait du reste assuré le secrétariat des premières commissions nationales.

Il avait par la suite pris une orientation, devenue définitive, vers l'informatique. Il a été impliqué à tous les stades de son développement, tant à l'Agence du médicament qu'à l'Afssaps puis à l'ANSM. Il était moins présent ces dernières années dans la mesure où son handicap était devenu très limitant. Il continuait néanmoins à travailler de chez lui.

Les derniers mois de Patrick DE ROEF ont été extrêmement pénibles. Il est parti au terme de longues semaines d'hospitalisation. Il aurait sûrement été intéressé par la nouvelle ANSM, et particulièrement curieux de voir avancer les travaux de la commission de suivi. Le comité technique lui a d'ores et déjà rendu hommage. En raison de la restructuration, de nombreux nouveaux membres ne le connaissaient pas. Patrick CARLIER demande néanmoins aux membres de la commission d'observer une minute de recueillement pour cet ami dont la dérision face au handicap, le courage face à la maladie, le caractère chaleureux et l'humour manqueront à beaucoup de personnes qui l'ont connu. Patrick CARLIER a également une pensée pour sa famille.

Les membres de la commission de suivi observent une minute de silence en hommage à Patrick DE ROEF.

François HEBERT quitte la séance.

David MORELLE indique que le quorum est atteint.

1 Présentation de l'environnement réglementaire de l'Agence

Carole LE-SAULNIER rappelle que l'ANSM est un Etablissement public administratif (EPA) dépendant du Ministère de la Santé, au même titre que l'Institut de veille sanitaire, l'Agence de biomédecine, l'Etablissement français du sang et l'Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Ses compétences sont parfois confondues avec celles de la Haute autorité de santé (HAS), organisme indépendant chargé d'évaluer l'utilité des actes, des prestations et des produits de santé remboursés après leur mise sur le marché, de mettre en œuvre la certification des établissements de santé et de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins. L'organisation sanitaire actuelle compte également l'Autorité de sûreté nucléaire, l'EPRUS, l'INPES et les ARS.

Les produits relevant de la compétence de l'ANSM sont les médicaments, les produits biologiques, les dispositifs médicaux et de diagnostic in vitro, les produits biocides, cosmétiques et de tatouage ainsi que les micro-organismes et les toxines. L'Agence exerce donc une mission de police allant des essais cliniques jusqu'à la surveillance de l'ensemble de ces produits. Elle dispose de ce fait d'un pouvoir d'évaluation des bénéfices et des risques liés à leur utilisation, d'un pouvoir de contrôle en laboratoire et d'un pouvoir d'inspection dans tous les lieux où ils se trouvent.

La démarche de l'ANSM est soutenue par la veille sanitaire, l'évaluation, la vigilance et le contrôle, et ce en toute transparence, notamment depuis la loi du 29 décembre 2011. Ses prises de position en matière de rapport bénéfice/risque sont en outre soumises à la contradiction des firmes.

Sur le plan de la gouvernance, l'ANSM a la spécificité d'être un EPA délégataire, son Directeur général ayant le pouvoir de prendre des décisions au nom de l'Etat. Son Ministre de tutelle dispose toutefois d'un pouvoir d'opposition lui permettant d'exiger la réévaluation d'un dossier. L'Agence est par ailleurs administrée par un pouvoir exécutif lui assurant un mode de gestion autonome.

1.1 Décisions de police sanitaire

Concernant les produits non soumis à autorisation ou enregistrement, (comme par exemple les dispositifs médicaux ou les produits cosmétiques), les principaux pouvoirs de l'ANSM sont la suspension et l'interdiction de mise sur le marché. Elle dispose également d'un pouvoir de retrait, de destruction et d'information, y compris par voie de presse.

Concernant les produits soumis à autorisation, si la mise sur le marché a été faite sans autorisation préalable, ils peuvent eux aussi faire l'objet d'une suspension, d'un retrait, d'une destruction ou de la diffusion de mises en garde. Lorsque ces mêmes produits ont reçu une autorisation, un enregistrement ou une certification préalable, les textes spécifiques de police sanitaire prévoient une possibilité de suspension ou de retrait de l'AMM.

1.2 Approches communautaires

99,9 % des produits relevant de la compétence de l'ANSM sont d'origine communautaire. L'Agence est donc tenue de respecter le droit européen, fondé sur la libre circulation. Pour les médicaments et les produits biologiques, cette dernière est assurée par un principe d'harmonisation revenant à soumettre les produits à une autorisation préalable puis à encadrer leur processus de mise sur le marché par des essais cliniques avant leur délivrance. Cette démarche, élaborée par la Communauté européenne dans les années 1960, fait peser la responsabilité des mises sur le marché sur les autorités compétentes tout en générant des processus lents et rigides.

Un deuxième mode d'encadrement a donc été adopté pour les dispositifs médicaux ne requérant pas d'AMM. Dans ce cas, la responsabilité de la mise sur le marché repose non plus sur les institutions mais sur les firmes, qui doivent désormais autocontrôler leurs produits et obtenir le marquage CE d'un tiers agréé en répondant à différentes exigences essentielles en termes de santé et de sécurité.

1.3 Notion de médicament

Le code de la santé publique donne la définition suivante : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [...].* »

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. »

Carole LE-SAULNIER fait observer que les placebos ainsi que les produits charlatanesques faisant mention d'indications thérapeutiques tombent sous le coup de cette définition. Elle explique par ailleurs que l'ANSM intervient à toutes les étapes du cycle de vie du médicament dans la mesure où elle favorise l'accès à l'innovation, délivre les autorisations de mise sur le marché et les visas de publicité, puis assure une mission de surveillance, cette dernière phase concernant tout particulièrement la commission de suivi. Les tâches de l'Agence relevant de la surveillance sont les suivantes :

- Inspections sur site, contrôles en laboratoires, gestion des ruptures de stock ;
- Vigilances, pharmaco-épidémiologie ;
- Réévaluation du rapport bénéfice/risque.

1.4 Procédures d'AMM pour les médicaments à usage humain

Il existe quatre types de procédures d'AMM. Les trois premières, régies par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, sont de la responsabilité des Etats membres.

- La procédure nationale est retenue par les firmes souhaitant demander une AMM pour un produit et dans un seul Etat membre ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle revient à solliciter une AMM dans un nouvel Etat membre après l'avoir déjà obtenue dans un Etat membre initial ;
- La procédure décentralisée consiste à demander simultanément une AMM dans tous les Etats membres.

En outre, la procédure centralisée est rendue obligatoire par le règlement n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 pour les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, les médicaments de thérapie innovante, certains médicaments à usage vétérinaire, les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et les médicaments désignés comme des médicaments orphelins. Les autorisations de mise sur le marché sont alors délivrées par la Commission européenne.

Cette procédure peut également être retenue par les firmes pour les médicaments contenant une nouvelle substance active et les médicaments présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou dont la délivrance d'une autorisation présente, pour les patients ou du point de vue de la santé animale, un intérêt communautaire.

Pour chacune de ces procédures, les données versées doivent porter sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit soumis à AMM, avec un même niveau de détail. L'objectif commun aux quatre procédures est l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ce produit, à savoir « *l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques liés à son utilisation pour la santé du patient ou la santé publique mais également de tout risque d'effets indésirables sur l'environnement* ».

Les AMM sont valables cinq ans et renouvelables deux fois. La deuxième fois, elles obtiennent un caractère illimité. Lorsque les firmes ont recours à la procédure nationale, l'Etat membre a tout pouvoir de suspendre ou de modifier l'AMM. En revanche, en cas de procédure européenne, les Etats membres ne disposent d'aucun pouvoir d'interdire le produit sur leur territoire. Ils peuvent seulement influencer sur ses conditions de prescription et de délivrance ou initier un arbitrage européen afin d'obtenir le retrait ou la modification de l'AMM. Les firmes sont de ce fait davantage enclines à opter pour la procédure européenne.

Marie-Laure LAROCHE demande si les Etats membres doivent délivrer une AMM nationale à l'issue d'une procédure centralisée.

Carole LE-SAULNIER répond par la négative. En cas de procédure européenne, la Commission européenne délivre l'AMM et il revient aux Etats membres de fixer les conditions de prescription et de délivrance du produit au niveau national.

1.5 Notion de dispositif médical

Le code de la santé publique donne la définition suivante : « *On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.* »

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs ».

Cette définition très large comprend aussi bien les pansements que les scanners, les lits médicalisés ou les seringues. Comme les médicaments, les dispositifs médicaux ont une finalité médicale. Toutefois, leur action est exclusivement mécanique.

L'ANSM intervient à différentes étapes de la vie des dispositifs médicaux, à savoir :

- Autorisation des essais cliniques ;
- Délivrance du visa de publicité ;
- Surveillance du marché ;
- Matéiovigilance et réactovigilance ;
- Inspections sur site, contrôles en laboratoires ;
- Réévaluation du rapport bénéfice/risque ;
- Anticipation des nouveaux enjeux scientifiques et réglementaires.

Les dispositifs médicaux doivent disposer d'un marquage CE, être en conformité avec certaines exigences essentielles et permettre une possibilité de référence à des normes européennes et de mise en œuvre d'une clause de sauvegarde. Un Etat membre ayant démontré la dangerosité avérée d'un produit peut donc interdire sa mise sur le marché sur son territoire. En outre, le marquage CE repose sur une présomption de conformité aux exigences essentielles de la directive dont dépend le produit. Il est apposé par le fabricant dans le cadre d'une autocertification pour les dispositifs médicaux de classe 1. Il peut également être soumis à l'obtention préalable d'une attestation de conformité délivrée par un organisme notifié, par exemple le G-MED pour la France.

2 Présentation et adoption du règlement intérieur

David MORELLE indique que la commission de suivi est créée auprès du Directeur général de l'ANSM, après délibération du conseil d'administration et avis du conseil scientifique, pour une durée de six ans. Ses membres sont nommés par décision du Directeur général de l'ANSM, après une procédure d'appel à candidatures, pour une durée de 3 ans renouvelable une fois. Le président et le vice-président sont élus parmi les membres par les membres eux-mêmes. Ils siègent et participent aux débats et aux votes.

Le rôle du président est de :

- diriger la réunion, veiller au respect du règlement intérieur, assurer la bonne tenue des débats, faire circuler la parole ;
- veiller au respect des règles de gestion des conflits d'intérêt ;
- formuler les propositions, organiser le vote, s'assurer de la bonne compréhension par les membres des avis rendus ;
- relire et signer le compte-rendu de séance.

En cas d'absence ou d'empêchement, le président est remplacé par le vice-président qui dispose, dans ce cas, de toutes les prérogatives du président. En cas d'absence ou d'empêchement du président et du vice-président, un président de séance est désigné par le Directeur général de l'ANSM ou son représentant.

L'ordre du jour est établi par le secrétariat de la commission, en concertation avec les directions opérationnelles et la direction générale de l'ANSM. L'un des membres peut proposer l'inscription d'un sujet à l'ordre du jour d'une séance de la commission, cette inscription ne pouvant être faite qu'avec l'accord préalable de l'ANSM. Dans ce cas, le membre adresse à l'ANSM, quinze jours avant la date de la réunion, le sujet qu'il souhaite voir inscrit à l'ordre du jour.

Sauf urgence, les membres reçoivent l'ordre du jour et les documents nécessaires à l'examen des sujets qui y sont inscrits, dans la mesure du possible dix jours avant la date de la séance, et au plus tard cinq jours avant. L'envoi de l'ordre du jour et des documents relatifs aux points inscrits à l'ordre du jour est réalisé par voie électronique par une mise en ligne sur la plateforme extranet de l'ANSM, ou à défaut par courrier. L'ordre du jour est rendu public au plus tard la veille de la tenue de la séance de la commission sur le site Internet de l'ANSM.

Pascale DUGAST demande si les laboratoires seront informés du contenu de l'ordre du jour avant cette publication.

David MORELLE répond qu'ils le découvriront la veille du jour de la réunion. Il poursuit en indiquant que le quorum, qui sera vérifié en début de séance et pour chaque point délibératif, exigera la présence de la moitié des membres en exercice. En cas d'absence de quorum, l'ordre du jour sera reporté à la séance suivante ou à une séance exceptionnelle, sans condition de quorum. Les membres présents devront par ailleurs signer la feuille d'émargement qui leur sera présentée.

Les séances de la commission seront filmées et enregistrées dans leur intégralité. Toutefois, seule une partie des débats fera l'objet d'une diffusion sur le site Internet de l'Agence. Dans cette perspective, les membres de la commission signeront en début de mandat un formulaire d'autorisation de cession de droit à l'image à titre gracieux valable pour une durée de dix ans. Les personnes autres que les membres présentes lors de la commission signeront en début de séance un formulaire d'autorisation de cession de droit à l'image à titre gracieux valable pour ladite séance et pour une durée de dix ans à compter de cette signature.

Au début de chaque séance, le quorum sera vérifié et les éventuels conflits d'intérêts seront annoncés. Chaque membre recevra une liste des liens d'intérêts existants ainsi qu'un document d'analyse leur permettant de vérifier que les liens d'intérêt des autres membres ne seront pas en conflit avec les points à l'ordre du jour. En cas de conflit, le membre concerné sera contacté en amont de la séance par le secrétariat afin d'écartier toute erreur et de lui demander de sortir au moment de l'examen du point. Le président et le vice-président seront également informés.

Assisteront aux séances de la commission ses membres et le secrétariat de l'Agence. Les dossiers seront en outre être présentés par des personnes internes à l'ANSM ou des experts externes, qui ne prendront pas part au vote. David MORELLE ajoute que les membres de la commission ne devront pas contacter directement le demandeur ou la partie concernée par le dossier ni répondre à leurs sollicitations.

Après clôture des débats, le président formulera, s'il y a lieu, les propositions sur lesquelles il s'agira de délibérer. Pour chaque dossier, l'avis sera adopté après constat d'un consensus par le président ou à l'issue d'un vote. En cas d'adoption par consensus, c'est-à-dire en l'absence de toute opposition ou objection sur le dossier évoqué, le compte rendu de séance mentionnera que la délibération a été prise à l'unanimité.

En cas de vote, celui-ci aura lieu à main levée sauf si l'un des membres demande qu'il ait lieu à bulletin secret. Le résultat des votes sera acquis à la majorité des voix des membres présents. En cas de partage égal des voix, celle du président sera prépondérante. Les avis seront réputés adoptés dès qu'ils seront émis par la commission. Ils seront signés par le président.

Les résultats et les explications des votes, y compris les opinions minoritaires le cas échéant, seront consignés dans le compte rendu de réunion, sans mention de position individuelle de chaque membre sauf sur demande expresse d'un des membres votants. Cette disposition vise à protéger les membres de la commission de toute pression ultérieure. La présence de ces derniers est par ailleurs nécessaire, en l'absence de suppléants ou de possibilité d'établir des mandats, ce point étant néanmoins susceptible d'être modifié dans le futur.

Le compte-rendu de chaque séance de la commission sera rédigé par le secrétariat de la commission, avec la collaboration des autres directions concernées. Signé par le président de la commission, il sera mis en ligne sur le site Internet de l'Agence après la suppression des données relevant du secret médical ainsi que celles relevant du secret industriel et commercial.

Lors de leur prise de fonction, les membres de la commission ont d'ores et déjà dû établir une déclaration publique d'intérêts (DPI) listant les liens remontant à cinq ans. Elle devra être actualisée au moins une fois par an et sans délai lorsque de nouveaux liens seront noués ou en cas de modification des liens antérieurement déclarés. Il sera de la responsabilité des membres de déclarer spontanément à tout moment tout conflit d'intérêts les concernant.

Le service de déontologie de l'Agence a établi une gradation des conflits d'intérêts. Pour un conflit de niveau 1, le membre peut assister à l'examen du point à l'ordre du jour. Au niveau 2, il doit quitter momentanément la séance. Enfin, le niveau 3 recouvre les conflits d'intérêts incompatibles avec son statut de membre de la commission.

La communication sur les dossiers traités par la commission est de la responsabilité de l'ANSM. Les membres contactés par un journaliste doivent de ce fait le renvoyer au service de communication de l'Agence. En outre, les revendications du titre d'expert ou de membre d'une instance de l'ANSM à des fins commerciales ne sont pas autorisées.

Les membres des instances et experts extérieurs qui s'exprimeront, même à titre personnel, lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle, sur des produits à finalité sanitaire ou cosmétique, devront faire connaître au public leurs liens éventuels avec les entreprises les produisant ou les exploitant, et avec les organismes de conseil intervenant dans leur fabrication ou leur commercialisation.

Les déclarations publiques d'intérêts, le *curriculum vitae* détaillé et les publications scientifiques des membres de la commission sont publiés sur le site internet de l'ANSM. David MORELLE invite donc ces derniers à vérifier que les publications qui leur ont été attribuées ne relèvent pas d'une confusion avec un homonyme. Il ajoute que les débats des commissions sont confidentiels, sans préjudice de la publication des ordres du jour, des comptes rendus et des extraits audiovisuels de séance sur le site internet de l'ANSM. Sont notamment couverts par le secret des délibérations les opinions scientifiques exprimées par les experts et les documents qui leur sont confiés.

Marie-Laure LAROCHE demande combien de temps les documents seront laissés sur la plateforme de l'Agence.

David MORELLE répond qu'ils seront laissés en ligne pour une durée de trois mois, la plateforme n'ayant pas vocation à devenir un lieu d'archivage. Chaque séance de la commission fera l'objet de la création d'un répertoire spécifique et la date de mise en ligne des documents sera toujours précisée. David MORELLE ajoute que l'Agence entend à terme améliorer la plateforme, dont le fonctionnement est aujourd'hui peu convivial.

Pierre AMBROSI suggère que l'article 12 du règlement intérieur précise que le compte rendu circulera entre les membres de la commission avant son adoption en séance.

David MORELLE explique que le texte sera commenté simultanément par l'ensemble des membres au cours de la séance suivante. Le compte rendu leur sera néanmoins communiqué en même temps

que les autres dossiers à l'ordre du jour. En outre, les commentaires envoyés par les membres absents seront lus en séance.

Jean LAFOND demande si le président aura accès aux enregistrements afin de vérifier le contenu du compte rendu en cas de doute.

David MORELLE répond par l'affirmative. La présence d'un prestataire chargé de la prise de notes assurera en outre que les propos tenus en séance soient attribués à la personne les ayant effectivement formulés.

Aucun membre de la commission ne demandant que le vote soit réalisé à bulletin secret, il se déroule à main levée. Le projet de règlement intérieur est adopté à l'unanimité.

Concernant la réunion fixée au 23 avril 2013, Catherine SGRO signale que six des membres de la commission seront retenus au Congrès de physiologie, de pharmacologie et de thérapeutique.

David MORELLE en conclut que le quorum ne sera pas atteint. Précisant qu'à partir du mois de septembre, les réunions seront fixées très en amont et à une date récurrente, il propose de retenir la date du mardi 30 avril.

3 Election du Président et du Vice-Président

David MORELLE indique avoir reçu les candidatures de Pierre AMVROSI et de Loïc DE CALAN pour le poste de président.

Pierre AMBROSI prend la parole pour s'engager à porter les opinions des membres de la commission dans la plus grande indépendance. Il précise que Loïc DE CALAN et lui-même se sont entendus pour ne pas prendre part au vote.

Loïc DE CALAN, âgé de 62 ans, indique être professeur de chirurgie digestive et chef de service, exerçant sur le terrain trois jours par semaine et en consultations les deux jours restants. Libre de tout mandat local, régional ou national, il estime que le rôle d'un président de commission, qu'il a déjà eu l'occasion d'exercer pendant huit ans au sein de la commission médicale d'établissement du CHU de Tours, revient à animer les débats, à faire régner la courtoisie et à veiller au respect des règles déontologiques en matière de liens d'intérêts.

Loïc DE CALAN ajoute avoir toujours veillé à conserver l'indépendance la plus totale possible à l'égard des firmes pharmaceutiques. Cette vigilance explique du reste sa présence au sein de la commission de suivi. S'il n'entend pas jeter l'opprobre sur l'industrie pharmaceutique, Loïc DE CALAN considère en effet que le positionnement des médecins n'a pas toujours été parfaitement clair dans ce domaine. Il fait par ailleurs observer que seuls deux des membres de la nouvelle commission n'ont pas collaboré aux travaux de l'Afssaps. De ce fait, il n'a pas jugé utile de se livrer à une campagne auprès de membres qu'il ne connaissait pas encore. Il précise qu'il endosserait avec plaisir le rôle de vice-président aux côtés de Pierre AMBROSI.

Le vote se déroule à bulletin secret. Pierre AMBROSI est élu président de la commission de suivi en obtenant neuf voix, contre une voix pour Loïc DE CALAN.

Pierre AMBROSI remercie les membres de la commission de leur confiance, ajoutant qu'il serait très heureux de travailler aux côtés de Loïc DE CALAN comme vice-président.

Aucun membre ne s'étant proposé pour devenir vice-président, David MORELLE demande si la commission accepte des candidatures en séance.

Les membres de la commission acceptent à l'unanimité de procéder à l'élection du vice-président en fonction des candidatures spontanées déclarées au cours de la séance.

Après Loïc DE CALAN, Jean LAFOND se déclare candidat au poste de vice-président afin que les associations soient représentées à la tête de la commission. Il précise qu'Hélène BERRUE-GAILLARD, absente, s'est positionnée en faveur de cette candidature. En outre, il ne prendra pas part au vote.

Le vote se déroule à bulletin secret. Loïc DE CALAN est élu vice-président de la commission de suivi en obtenant neuf voix, contre une voix pour Jean LAFOND.

Jean LAFOND félicite le nouveau vice-président et remercie la personne lui ayant accordé sa voix.

David MORELLE invite Pierre AMBROSI et Loïc DE CALAN à le rejoindre pour présider la suite de la séance.

4 Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion du 4 au 7 mars 2013

Les dossiers examinés par le PRAC faisant l'objet de points spécifiques inscrits à l'ordre du jour, le fonctionnement et les missions du PRAC ont été présentés aux membres de la commission, Le sigle PRAC signifie *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, ou Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Cette instance de l'EMA, créée en juillet 2012 lors de l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne en matière pharmacovigilance, pour remplacer le Pharmacovigilance Working party (PhVWP), alors groupe de travail du CHMP, a été conçue comme un comité à part entière, au même titre que le CHMP. Elle est chargée d'émettre des recommandations ou des avis au CHMP et au CMD(h) sur toute question relative aux activités de pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain.

Le PRAC est composé comme suit :

- 1 représentant et 1 suppléant, désignés par chacun des Etats Membres ;
- 6 experts désignés par la Commission ;
- 1 représentant des associations de professionnels de santé et 1 suppléant, désignés par la Commission ;
- 1 représentant des organisations de patients et 1 suppléant, désignés par la Commission.

Ses membres, nommés pour trois ans, se réunissent tous les mois. Leur mandat est renouvelable une fois. Les Etats membres ont la possibilité de déléguer leur pouvoir au représentant d'un autre Etat membre. Cette possibilité n'a pas été utilisée à ce jour.

Le mandat du PRAC porte sur « *tous les aspects de la gestion des risques de l'utilisation des médicaments à usage humain, y compris la détection, l'évaluation, la réduction des risques d'effets indésirables et la communication sur ces risques, en tenant dûment compte des effets thérapeutiques des médicaments à usage humain, ainsi que la conception et l'évaluation d'études de sécurité post-autorisation, et l'audit des systèmes de pharmacovigilance* ».

Les missions du Comité relatives à la gestion des risques des médicaments portent notamment sur les éléments suivants :

- les plans de gestion des risques (PGR) et les mesures de minimisation du risque (pré et post-AMM) ;
- les rapports actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ;
- la base de données EudraVigilance ;
- la liste des médicaments sous surveillance supplémentaire, en cours d'élaboration. Un symbole noir apposé sur ces produits invitera patients et professionnels à signaler tout effet indésirable constaté ;
- la détection et l'analyse des signaux ;
- les arbitrages européens (notamment les articles 31 et 107) ;
- les études de sécurité post-autorisation (PASS) (protocoles et résultats) ;
- les recommandations sur la communication en matière de risque.

Concernant les nouvelles règles de transparence, un portail web européen rendra publiques différentes informations sur les médicaments autorisés dans l'Union, notamment les ordres du jour et les procès-verbaux du PRAC, un résumé des plans de gestion des risques relatifs à des médicaments autorisés en procédure centralisée, les protocoles et les résumés accessibles au public des résultats des PASS, les documents en lien avec les procédures d'arbitrage, ainsi que les conclusions d'évaluations, les recommandations, les avis, les approbations et les décisions adoptés par le PRAC.

Le Comité est chargé d'émettre des recommandations ou avis à destination du CHMP et/ou du CMD(h) (selon la procédure d'enregistrement des médicaments). Il se réunit deux semaines avant chaque séance de ces deux entités. En outre, si le CHMP ou le CMD(h) ne suit pas une recommandation du PRAC, une justification scientifique est maintenant nécessaire.

Quant aux procédures d'autorisation de mise sur le marché selon une procédure centralisée, l'évaluation implique désormais un troisième Etat membre, désigné comme le rapporteur du PRAC en sus des deux pays rapporteur et co-rapporteur pour le CHMP. Sa mission dans le cadre de la procédure d'autorisation est cependant circonscrite au plan de gestion des risques.

Le PRAC s'est réuni pour la première fois en juillet 2012.

Selon un bilan de l'EMA, entre septembre 2012 et février 2013, le PRAC a d'ores et déjà mené 68 discussions sur 51 signaux, dont 25 sont en cours d'évaluation, 15 ont fait l'objet de demandes de modification de l'information et 6 ont conduit lieu à un arbitrage européen. En outre, 9 arbitrages relevant de l'article 31 ont été initiés, contre 3 pour l'article 107 et 2 pour l'article 20.

Les informations relatives à l'activité du PRAC sont consultables sur le site de l'EMA. Le site de l'ANSM propose en outre des points d'information résumant les faits marquants qui sont mis en ligne après chaque PRAC.

Pierre AMBROSI demande si des membres de la commission de suivi ont participé aux discussions du PRAC.

Evaluateur ANSM répond que les représentants de la France au PRAC sont des personnels de l'Agence. Toutefois, des experts extérieurs peuvent participer à l'évaluation de certains dossiers.

5 Dossiers thématiques

5.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé

Présentation du programme en cours et méthodologie

Patrick MAISON explique que l'ANSM a décidé en 2011 de revoir les AMM délivrées avant le 1^{er} janvier 2006. A partir des 10 619 procédures nationales concernées, une sélection stratégique a été opérée afin de répondre à un objectif de gestion du risque. Ainsi, les AMM délivrées par la voie locale, celles ayant débouché sur une prescription médicale facultative et celles portant sur des produits exclusivement délivrés par les hôpitaux et les spécialistes ont été écartées du processus. Les 5 106 produits restants correspondent à 678 dénominations communes internationales (DCI).

L'ordre de révision a ensuite été déterminé en fonction du score quantitatif des produits (ancienneté de la commercialisation, existence d'un SMR et volume des ventes) mais également selon les critères qualitatifs suivants :

- Signaux de pharmacovigilance ;
- Classe thérapeutique connue pour présenter un risque particulier ;
- Population à risques (enfants ou les personnes âgées) ;
- Bénéfice thérapeutique pouvant être remis en question dans leur contexte thérapeutique actuel.

A l'issue de ce processus de tri, trois niveaux de priorité ont été définis. La réévaluation/révision du rapport bénéfice/risque porte au final sur les 161 DCI ayant été déclarés comme relevant d'une priorité élevée. Le processus est en 2 étapes. L'AMM est dans un premier temps révisée en interne avec les données disponibles, en même temps que celles des produits concernés par le renouvellement quinquennal. Une étape de réévaluation plus complète est ensuite réalisée avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires. A un autre niveau, les produits ayant fait l'objet d'un signal de sécurité sont également intégrés au processus au stade de la réévaluation plus complète directement.

A ce jour, 110 DCI sont entrées dans le processus. 58 d'entre elles relevaient du programme de réévaluation du rapport bénéfice/risque pour les AMM délivrées avant 2006 et 52 portaient sur des produits ayant fait l'objet de signaux de sécurité.

Le processus de révision interne repose sur les données disponibles en interne dont les données d'efficacité et de sécurité du dossier de l'AMM. A l'issue de cette première étape, l'Agence peut décider soit de ne rien faire, soit de considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et 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, soit, d'exiger qu'une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative. Tous les produits dont l'AMM a été révisée dans le cadre du programme ont fait l'objet d'une demande de réévaluation complète, ce qui peut s'expliquer par une bonne priorisation en amont.

Le processus de réévaluation complète intervient ensuite. Les produits avec un signal de sécurité arrivent directement à ce stade. A cette étape, les dossiers peuvent être soumis 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.

Au vu du nombre de molécules concernées par le programme, Pierre AMBROSI craint que le processus de révision des AMM délivrées avant 2006 ne dure plusieurs années.

Patrick MAISON indique qu'aucun objectif quantitatif n'a été fixé. Il semblerait néanmoins raisonnable de traiter 50 dossiers dans l'année.

5.2 Point d'information sur les contraceptifs oraux combinés (COC)

Evaluateur ANSM rappelle que le risque thrombo-embolique des COC est suspecté depuis leur introduction sur le marché en 1961, avec la description de la première embolie pulmonaire. Il était initialement rapporté à la dose d'oestrogène, progressivement diminuée de 100 µg au départ à moins de 50 µg actuellement. En parallèle, les progestatif utilisés se sont diversifiés.

Risque veineux

En 1995, le rôle des progestatifs dits de 3^{ème} génération (gestodène/désogestrel) dans le sur-risque thrombo-embolique veineux (TEV), en comparaison aux COC de 2^{ème} génération (C2G) (levonorgestrel), a été incriminé par le Comité européen des spécialités pharmaceutiques, dont l'évaluation a abouti en 1997 à une modification de la rubrique 4.4 « mise en garde et précautions d'emploi » des résumés des caractéristiques du produit (RCP) afin d'implémenter le sur-risque.

En 2001, année de l'arrivée sur le marché des contraceptifs de 3^{ème} génération (C3G), une seconde évaluation menée par l'EMA a conduit à une nouvelle modification des RCP destinée à quantifier le sur-risque. L'année suivante, les RCP étaient harmonisées au niveau national, précisant que le risque TEV portait sur 20 cas pour 100 000 femmes pour les C2G, contre 40 cas pour les C3G, mais que ce niveau de risque restait inférieur au risque TEV pesant sur les femmes enceintes.

Enfin, en 2011, les COCs contenant de la drospirénone ont fait l'objet d'une troisième évaluation, menée par l'EMA. Il apparaissait qu'ils engendraient un risque TEV similaire à celui engendré par les C3G, mais deux fois plus important que celui engendré par les C2G. Là encore, les RCP et les notices ont été modifiés.

Parallèlement, d'autres pays ont réévalué le rapport bénéfice/risque des C3G et des COC contenant de la drospirénone, notamment les Etats-Unis, le Canada et le Danemark. Ils ont conclu à une balance positive. Ces réévaluations ont toutes abouti à des mises à jour sur l'information du risque dans les AMM nationales et à la communication de ce risque aux professionnels de santé.

En France, des communications recommandant une utilisation des C2G en première intention ont été diffusées en 1995, 2001, 2011 et 2012. En outre, depuis décembre 2012, les publicités ne mentionnant pas suffisamment le sur-risque TEV se voient opposer un refus.

Risque artériel

Le sur-risque de thrombose artérielle (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) lié à l'utilisation des COCs est également connu depuis les années 60. En septembre 2012, une étude néerlandaise de Lidegaard portant sur le suivi d'1,6 million de femmes sur 15 ans a été publiée et a été évalué.

En janvier 2013, le PRAC concluait que le risque artériel était identique quel que soit le type de progestatif utilisé, et que l'information présente dans les RCP/notice sur le risque artériel était suffisante. Le risque de thrombose artérielle est de l'ordre de 2 à 4 événements pour 10 000 femmes/an.

Plan d'action

Evaluateur ANSM indique que la surconsommation de COC de troisième et quatrième génération constatée depuis plusieurs années était en contradiction avec les avertissements des différentes agences. En janvier 2013, la ministre a donc demandé à l'ANSM d'examiner les différentes possibilités de restriction des AMM de ces produits. Elle a également chargé l'Agence de mettre en place les dispositifs suivants :

- Une limitation de la prescription de ces pilules aux seules situations dans lesquelles elles sont médicalement requises, en associant tous les professionnels de santé ;
- La publication systématique des données de pharmacovigilance, avec suivi et surveillance des effets indésirables ;
- La réalisation d'une étude rétrospective pharmaco-épidémiologique permettant d'évaluer le nombre de complications vasculaires chez les femmes sous contraceptif oral.

Le 22 janvier 2013, l'ANSM a donc saisi les instances européennes en vue d'une procédure d'arbitrage au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Le champ d'application de cette saisine porte sur les C3G et C4G mais également le patch et l'anneau vaginal qui sont également associés à un risque thromboembolique veineux. Les laboratoires doivent soumettre leurs données bibliographiques et une analyse des cas de thromboses le 8 avril 2013. La Grande-Bretagne et la France, pays respectivement rapporteur et co-rapporteur, soumettront ensuite leurs conclusions aux autres Etats-membres le 27 juin 2013, de sorte que le PRAC et le CHMP rendent un avis au mois de juillet de la même année.

La seconde partie du plan d'action a pour objectif de mettre en place des conditions de prescription et délivrance renforcées, simples et efficaces pour garantir le bon usage des C3G et C4G et l'information des patientes. Il sera désormais demandé aux prescripteurs et aux dispensateurs :

- de vérifier les facteurs de risques (FDR) de thrombose des patientes ;
- d'informer les patientes des risques encourus ;
- de mentionner sur l'ordonnance que les FDR ont été recherchés lors de la prescription et que la patiente a été informée ;
- de vérifier la présence de cette mention lors de la délivrance.

Les prescripteurs pourraient se voir remettre une check-list portant sur les points à vérifier au cours de la consultation. En outre, une carte de mise en garde pourrait être distribuée aux patientes afin de les informer sur les risques existants, les signes permettant de reconnaître une thrombose veineuse ou artérielle et la conduite à tenir en cas de survenue.

Concernant le suivi et la publication des données de pharmacovigilance, un dossier d'information intitulé « Pilules oestroprogestatives et risque thromboembolique veineux » a été mis en ligne sur le site de l'Agence en janvier 2013. Les données de pharmacovigilance qu'il contient seront actualisées tous les mois.

En outre, une étude pharmaco-épidémiologique visant à analyser les données concernant la survenue d'effets secondaires à partir de données nationales et en situation réelle est en cours à partir des données du Système National d'Informations Inter Régions d'Assurance Maladie (SNIIRAM). Enfin, un suivi des ventes de COC 1G, 2G, 3G et 4G a été mis en place.

Evaluateur ANSM rapporte qu'entre 1985 et 2012, 567 déclarations d'événements thrombotiques veineux et artériels chez des femmes de moins de 50 ans exposées à une contraception orale combinée ont été notifiées après exclusion des cas de décès, ce qui représente une moyenne d'environ 20 cas par an pour les C2G, C3G et C4G.

L'analyse du mois de janvier 2013 fait néanmoins apparaître une notification plus importante, avec 36 cas rapportés, dont 21 peuvent être considérés comme de « nouveaux cas incidents notifiés », le

délai entre l'événement et la notification à un centre régional de pharmacovigilance étant inférieur à 3 mois. En outre, sur les 13 femmes sous C3G et C4G dont le décès par TEV a été enregistré depuis 1985, 12 présentaient des facteurs de risques. La réactualisation a par ailleurs permis d'enregistrer 2 décès supplémentaires.

Evaluateur ANSM conclut en indiquant que depuis le mois de janvier 2013, une diminution très importante de l'utilisation des C3G et C4G a été enregistrée au profit des C2G.

Sophie GAUTIER demande quelle attitude doit adopter le prescripteur en cas de facteur de risque positif.

Evaluateur ANSM répond qu'il lui est conseillé de ne pas prescrire de C3G ou de C4G.

Thierry VIAL fait observer que le risque artériel est indifférencié suivant les pilules prescrites.

Evaluateur ANSM confirme que la check-list est également applicable aux C2G concernant les facteurs de risque artériel.

Thierry VIAL précise que certains facteurs de risque sont applicables aux C3G et C4G et font préférer une C2G. D'autres facteurs sont communs à toutes les générations et font se poser la question de l'utilisation d'une contraception oestroprogestative.

Evaluateur ANSM rappelle que les femmes qui fument ne devraient pas se voir prescrire de pilule contraceptive.

Maryne THIERRY-DUROT demande la cadence à laquelle devraient être vérifiés ces facteurs de risques. Elle rapporte qu'en pratique, certaines prescriptions sont renouvelées sans aucune réévaluation du prescripteur, notamment après 35 ans.

Evaluateur ANSM indique que cette vérification doit se faire lors de la primo-prescription, lors d'un changement de pilule. Les autres cas sont laissés à l'appréciation du prescripteur. Elle estime qu'une réévaluation annuelle serait raisonnable.

Sophie GAUTIER précise que la recommandation actuelle pour le contrôle des facteurs biologiques n'est pas annuelle mais tous les 2 ans.

Pierre AMBROSI ne souhaite pas qu'un débat soit ouvert dans le cadre de cette information. Il tient en effet à laisser le temps à chacun de se prononcer dans le cadre de l'avis devant être rendu par la commission au cours de la séance, sur la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de naftidrofuryl.

Pascale DUGAST souhaite que le terme « délivrance », qui correspond à cette situation dérogatoire et inclut les infirmiers, soit préféré à celui de « dispensation » qui ne s'applique qu'aux pharmaciens.

5.3 Point d'information sur DIANE 35®

Pascale MAISONNEUVE rappelle que le produit est composé de 0,035 mg d'éthinylestradiol et de 2 mg d'acétate de cyprotérone. Son indication thérapeutique est le traitement de l'acné chez la femme mais l'AMM précise que son efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement. En France, Diane 35 est prescrit à 60 % par des généralistes, contre 37 % de gynécologues et 3 % de dermatologues, ces derniers y ayant recours pour traiter l'acné dans 95% des cas tandis que généralistes et gynécologues le prescrivent majoritairement comme contraceptif.

Diane 35 a obtenu son AMM en France en 1987 avant de se voir refuser en 1995, 1998 et 2000 une extension de son indication en lien avec un effet contraceptif, dans la mesure où la preuve de son efficacité comme contraceptif n'avait pas été démontrée par des études cliniques appropriées. Les recommandations de la HAS, de l'Afssaps et de l'INPES sur les « Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme », publiées en 2004 rappellent que Diane 35 et ses génériques ne disposent pas de l'AMM dans cette indication.

Dans le cadre de la réévaluation des médicaments dont l'AMM est antérieure à 2005, l'Afssaps a engagé la réévaluation de Diane et de ses génériques. Pour cela, l'ANSM a demandé à Bayer, en

juillet 2011, de lui transmettre des données portant sur l'utilisation réelle et l'efficacité contraceptive du produit.

A la suite du travail de réévaluation, le dossier a été examiné par le groupe de travail Dermatologie et le comité technique de pharmacovigilance, Au vu des résultats et après information des industriels concernés, l'ANSM a décidé d'engager une procédure de suspension des AMM de ces médicaments.

La réévaluation du rapport bénéfice/risque s'est appuyée en ce qui concerne l'efficacité anti acnéique sur une revue Cochrane de janvier 2012 et notamment l'étude Palombo parue en 2009 qui montre que l'efficacité de Diane 35 sur les lésions acnéiques inflammatoires est équivalente à celle des autres C3G et qu'il existe un effet placebo non négligeable de 50 %.

Par ailleurs, les recommandations de bonne pratique diffusées par l'Afssaps en 2007 indiquaient que l'hormonothérapie devait être placée dans le cadre du traitement d'entretien de l'acné.

S'agissant du risque thrombo-embolique veineux (TEV), les données épidémiologiques de l'étude Lidegaard de 2011 montraient que chez les femmes traitées par Diane35, le risque thromboembolique veineux est 4 fois supérieur à celui observé chez les femmes non traitées. Les données de la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) répertoriaient 113 évènements TEV -dont 4 décès- pour un délai médian de survenue inférieur à un an et, dans plus de la moitié des cas, un facteur de risque clinique ou biologique identifié. Concernant le risque thrombo-embolique artériel, l'étude montre que le risque généré par Diane 35 équivalait à ceux observés avec les COC 2G, 3G et 4G. La BNPV recense 9 effets indésirables graves dont des accidents vasculaires cérébraux et un infarctus du myocarde.

A l'issue de l'évaluation de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM a considéré que le rapport bénéfice/risque de Diane 35 et de ses génériques était défavorable compte tenu de leur efficacité modérée dans le traitement de l'acné et de leur risque thromboembolique veineux, et au vu de l'utilisation de ces spécialités majoritairement comme contraceptifs oraux. Le Directeur général de l'Agence a lancé une procédure de suspension avec effet au 21 mai 2013. Une communication a été faite à destination des médecins, des pharmaciens et des patientes. Il a été demandé aux médecins de ne plus initier ou renouveler de traitement par Diane 35 et aux femmes de consulter leur médecin pour se voir prescrire une autre thérapeutique adaptée à leur situation individuelle.

Une procédure d'arbitrage relevant de l'article 107 de la Directive 2001/83/EC a par ailleurs été lancée au niveau européen, ces médicaments étant autorisés dans la plus part des autres états membres européens avec des indications différentes. Les pays rapporteur et co-rapporteur du dossier sont les Pays-Bas et la France. L'EMA devrait présenter sa position fin mai 2013.

Thierry VIAL juge non négligeable le risque que Diane 35 soit l'objet d'indications supplémentaires à l'issue du processus européen de réévaluation de son AMM. En effet, de nombreux pays en font par exemple usage pour traiter l'alopécie et l'hirsutisme.

Pascale MAISONNEUVE confirme que les autres pays européens n'ont pas tous les mêmes indications qu'en France. Certains pays reconnaissent néanmoins dans le même temps, le caractère ambigu de l'utilisation du médicament sur leur sol et la survenance d'accidents graves.

5.4 Point d'information sur MYOLASTAN et ses génériques

Evaluateur ANSM rappelle que cette benzodiazépine (BZD) disponible en France depuis 1969 sur prescription médicale, est indiquée dans le traitement des « *contractures musculaires douloureuses en rhumatologie (en association aux traitements spécifiques)* », dans le cadre d'un traitement aussi bref que possible. S'agissant des informations sur le risque cutané, la rubrique 4.8 portant sur ses effets indésirables a été modifiée en 1998 pour signaler la survenue de cas de syndrome de Stevens-Johnson Syndrome et de syndrome de Lyell lors d'associations avec des médicaments connus pour induire de tels effets. En 2009, cette notion d'association ne figure plus dans le RCP. En 2012, le rajout des effets indésirables « DRESS syndrome » ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), « érythrodermie » et « Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée (PEAG) » a également été demandé.

Le tétrazépam (TTZ) est largement prescrit. Il fait l'objet d'une enquête officielle de pharmacovigilance en raison de notifications récentes de cas cutanés graves ainsi que d'une dermatite de contact après exposition professionnelle chez une infirmière. L'analyse de l'ensemble des cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance a permis de retrouver 1 616 cas d'effets indésirables dont la moitié

concerne la peau ou le tissu sous-cutané. Les cas graves correspondent à 40% des cas soit 648 cas dont 305 pour les seules affections de la peau.

Cette proportion importante d'évènements cutanés distingue le TTZ des autres benzodiazépines, de même que la gravité de certains des cas enregistrés, qui se répartissent comme suit :

- Syndrome de Lyell : 33 cas dont 9 d'évolution fatale ;
- Syndrome de Stevens-Johnson : 33 cas dont 1 d'évolution fatale ;
- DRESS syndrome : 15 cas ;
- Erythème polymorphe : 59 cas dont 1 d'évolution fatale ;
- PEAG : 5 cas.

En outre, l'imputabilité des effets indésirables au TTZ était vraisemblable ou très vraisemblable dans 14,4 % des cas cutanés notifiés, et plausible dans 23 % des cas, cette forte causalité était corroborée par les bilans allergologiques réalisés dans 115 cas dont 75% était positif au TTZ. Une revue des cas français graves enregistrés par trois laboratoires a par ailleurs permis de déceler 35 autres cas graves, dont 2 d'évolution fatale. Enfin, les publications portant sur les réactions cutanées au TTZ étaient bien documentées et une trentaine de cas d'exposition professionnelle avaient été décrits, ce qui confirmait la toxicité cutanée de la molécule.

La commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) a conclu à un risque supplémentaire et spécifique de toxicité cutanée, avec certains cas cutanés graves, certes rares mais imprévisibles et potentiellement fatals. Ce risque a été considéré comme inacceptable au vu de l'indication symptomatique pour une pathologie non grave et de l'existence d'autres médicaments ayant la même indication sur le marché français. La CNPV a donc recommandé la suspension de l'AMM du TTZ avec déclenchement d'une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque et initiation d'un article 107 de la Directive 2001/83/EC par la France. Les recommandations du PRAC sont attendues pour le mois d'avril 2013.

Dans le cadre de la réévaluation européenne, 60% des données de pharmacovigilance fournies par les laboratoires sont françaises. Néanmoins, la répartition des cas est similaire dans les deux autres principaux pays consommateurs, l'Allemagne et l'Espagne, avec une prédominance des effets cutanés. Evalueur ANSM conclut par l'explication mécanistique évoquée pour ces effets cutanés qui pourrait être la conséquence d'une plus grande instabilité chimique face aux attaques nucléophiles par rapport au diazépam.

Evalueur ANSM ajoute que les données d'efficacité portant sur les le TTZ ne sont pas très robustes. Les essais menés montrent une efficacité à court terme et une amélioration globale du traitement de la douleur chronique causée par une lombalgie. Les données sont néanmoins insuffisantes quant à la spasticité musculaire. Dans ces conditions, le bénéfice du TTZ dans son indication actuelle est difficile à établir.

Pierre AMBROSI fait observer que la disparition de ce produit très largement distribué poserait des difficultés aux prescripteurs.

Pascale DUGAST souligne le caractère hétérogène de la classe des myorelaxants, qui engendrent tous des effets secondaires. Elle espère que le rapport bénéfice/risque des différents produits fera l'objet d'une comparaison.

5.5 Réévaluation du bénéfice risque des médicaments à base de naftidrofuryl (Pour Avis)

David MORELLE indique qu'aucun conflit d'intérêt majeur n'a été constaté. En outre, le quorum est atteint.

Evalueur ANSM rappelle que les indications actuelles du naftidrofuryl, autorisé depuis 1975 et dont le taux de remboursement est fixé à 15 %, sont les suivantes :

- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).
- Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

La réévaluation de son rapport bénéfice/risque s'inscrit en outre dans le processus de réévaluation de l'ensemble des vasodilatateurs périphériques. L'agence a revu les indications en cardiologie, en neurologie et pour certains, en ophtalmologie, et ce, afin de garantir une cohérence dans les décisions.

Dans la claudication intermittente, les différentes études menées, dont la méthodologie a été considérée comme satisfaisante, ont permis de constater une augmentation de la distance de marche d'au moins 50 % pour 23 % des patients par rapport au placebo. En revanche, l'insuffisance des études existantes n'a pas permis de démontrer l'efficacité du naftidrofuryl sur le syndrome de Raynaud et le déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé.

Evaluateur ANSM indique que les données de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) font par ailleurs état de 403 cas d'effets indésirables, dont 234 cas graves, principalement cutanés, mais aussi hépatiques, digestifs, hématologiques et cardio-vasculaires. L'Agence s'est plus particulièrement attachée à préciser le risque hépatotoxique, mis en évidence par deux enquêtes antérieures. Elle précise que le rapporteur a conclu à l'hépatotoxicité probable du médicament en raison d'atteintes homogènes de type aigu cytolitique potentiellement sévère. Elle signale également le risque d'ulcérations buccales comme étant un signal nouveau. Dans ces conditions, le naftidrofuryl ne peut être maintenu sur le marché que dans les indications pour lesquelles, son bénéfice est bien démontré, et sous réserve de mises à jour du RCP.

Il est donc proposé à la commission de suivi de se prononcer en faveur du maintien de l'indication portant sur le *traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs* mais en défaveur du maintien des deux autres indications.

Pierre AMBROSI indique que les membres de la commission de suivi doivent se prononcer en s'appuyant sur le texte de réévaluation mis en ligne sur la plateforme de l'ANSM. Il souhaite que chacun donne son sentiment sur le dossier et la proposition formulée par l'Agence.

Thierry VIAL, qui a participé à l'évaluation, estime que le risque d'hépatotoxicité, bien qu'exceptionnel, revêt un profil de sévérité particulier en raison du risque d'évolution vers une hépatite fulminante. Il souligne en outre que le bénéfice du médicament est exclusivement symptomatique, sur le périmètre de marche en l'absence d'études de morbi-mortalité sur l'intérêt du produit pour traiter les artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

Evaluateur ANSM confirme que le bénéfice porte sur la seule amélioration du périmètre de marche. De plus, les patients concernés sont contraints de prendre des traitements pour le risque cardiovasculaire ou de se plier à des mesures hygiéno-diététiques comme l'entraînement à la marche ou l'arrêt du tabac. Enfin, il convient d'arrêter le traitement sur les patients non répondeurs au bout de six mois.

Thierry VIAL n'a pas souvenir que le naftidrofuryl ait été mentionné comme pouvant traiter les artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs dans les recommandations « Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation) » de la HAS portant sur les vasoactifs et datant de 2006.

Pierre AMBROSI ajoute que la HAS conseillait de prescrire une statine plutôt qu'un vasoactif.

Evaluateur ANSM rappelle que l'Agence européenne prévoit pour les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) de stade 2 que la distance de marche soit retenue comme étant le critère principal d'évaluation.

Maryne THIERRY-DUROT juge les propositions de l'Agence satisfaisantes. Elle souhaite néanmoins que soit soulignée la nécessité de mettre un terme au traitement en l'absence d'amélioration au bout de six mois.

Catherine SGRO croit comprendre que les cliniciens sont démunis sur le plan symptomatique en matière d'amélioration de la qualité de vie des patients. De ce fait, et à condition de supprimer les indications non valides, elle estime que la prescription de médicaments à base de naftidrofuryl peut être nécessaire chez des patients qui n'ont pas de ressource thérapeutique.

Antoine PARIENTE partage ce point de vue.

Marie-Laure LAROCHE apprécie la prise en compte des bénéfices et des risques dans la présentation du dossier.

David MORELLE rappelle que cette double prise en compte est l'un des objectifs de la réforme.

Jean LAFOND juge le dossier bien documenté. Il s'étonne toutefois que l'AMM des médicaments à base de naftidrofuryl n'ait pas été remise en question plus tôt.

Pierre AMBROSI indique que le processus a débuté quatorze ans auparavant, avec le déremboursement partiel du produit. Il rappelle qu'il s'agit de l'évolution normale d'un dossier ancien.

Philippe LABRUNE souligne lui aussi la qualité du dossier présenté. Il partage les opinions émises par les autres membres de la commission.

Sophie GAUTIER relève que le produit n'est efficace que sur un quart des patients auxquels il est prescrit.

Pierre AMBROSI estime que les résultats varient selon les analyses, avec notamment un effet placebo important qui est l'entraînement à la marche. En outre, avant l'année 2000, un biais de publication était possible, et des études défavorables au produit n'ont peut-être pas été publiées.

Sophie GAUTIER s'interroge en conséquence sur l'opportunité de maintenir l'indication thérapeutique du produit.

Pierre AMBROSI rappelle que l'ensemble de la littérature fait état d'un effet significativement positif au regard de celui des placebos, dans une situation d'impasse thérapeutique parfois. Le rapport bénéfice/risque du produit peut donc apparaître comme étant favorable.

Pascale DUGAST décide de se fier à l'avis de cardiologue de Pierre AMBROSI. A la lecture du dossier, elle avait néanmoins envisagé que la commission aille plus loin dans sa décision.

Pierre AMBROSI estime que l'absence de signalements d'intolérance plaide en faveur du médicament.

Patrick CARLIER suggère que le libellé « *traitement d'appoint* » soit remplacé par « *traitement en seconde intention* » dans le RCP.

Evaluateur ANSM indique que le texte soumis à la commission fait figurer la mention « *traitement symptomatique* ».

Patrick CARLIER relève par ailleurs le caractère particulièrement grave du risque d'hépatotoxicité engendré par l'usage du produit, ainsi que l'absence de facteurs prédictifs. Il estime en outre que le texte doit préciser qu'il est déconseillé de poursuivre un traitement au-delà de six mois.

Pierre AMBROSI demande au bout de combien de semaines de traitement sont déclarés les effets indésirables enregistrés.

Evaluateur ANSM répond que certains cas sont survenus après quatre semaines de traitement. Lorsque des effets indésirables ont été constatés au bout d'un an, le médicament était co-associé.

Loïc DE CALAN estime que les vasodilatateurs constituent un traitement d'appoint. Ils sont en effet peu utiles dans les cas où le patient continue de fumer. Il est par ailleurs favorable à l'inscription dans le RCP d'une limitation du traitement dans le temps.

Patrick CARLIER rappelle que le Praxilène a l'image d'un médicament anodin.

Evaluateur ANSM précise que les modifications proposées prévoient l'ajout de la mention « *Il n'est pas nécessaire de poursuivre le traitement s'il n'est pas constaté d'amélioration par le patient au bout de six mois* ». Il propose par ailleurs de remplacer le segment « *améliorer la distance de marche d'environ 40 %* » par « *améliorer la distance de marche de manière significative* ».

Sophie GAUTIER n'est pas convaincue que le caractère significatif de l'amélioration de la marche imputée au naftidrofuryl ait été démontré.

Pascale DUGAST s'enquiert de la moyenne d'âge des patients ayant recours au Praxilène.

Pierre AMBROSI indique qu'ils sont généralement âgés de 50 à 60 ans et sont fumeurs ou l'ont été. Il propose que le texte se contente d'indiquer que le médicament « *améliore la distance de marche* ».

Thierry VIAL souhaite que le caractère limité de l'amélioration apparaisse dans le texte comme il est apparu dans les résultats des études menées.

Catherine SGRO rappelle que l'amélioration constatée est de l'ordre de 50 %.

Evaluateur ANSM suggère que le texte précise que la marche est améliorée « *de manière limitée* ».

Pierre AMBROSI souscrit à cette proposition.

Catherine SGRO estime que la réévaluation du traitement au bout de six mois devrait être obligatoire. En outre, la mention « *Il n'est pas nécessaire* » devrait être remplacée par « *Il n'est pas conseillé* ».

Pierre AMBROSI demande si toutes les ulcérations buccales enregistrées étaient des cas graves.

Evaluateur ANSM répond par l'affirmative.

Résultat des votes :

1/maintien de l'indication « Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs au stade 2 ».

11 avis favorable et 1 avis défavorable

Avis minoritaire : le membre de la commission précise qu'il s'oppose au maintien de l'indication portant sur le traitement symptomatique de la claudication intermittente. Il estime en effet que les données existantes ne permettent pas de démontrer l'existence d'un bénéfice engendré par l'usage de la molécule.

2-/maintien des indications :

- Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

Avis défavorable à l'unanimité

3/ Modifications du RCP

Rubrique 4.1

Le maintien de l'indication « Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) » est approuvé avec 11 avis favorables et 1 avis défavorable.

La suppression des indications portant sur « le traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé » et « le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud » est approuvée à l'unanimité.

Rubrique 4.2

L'ajout de la mention « Le traitement par naftidrofuryl possède un effet uniquement symptomatique permettant d'améliorer la distance de marche de manière limitée et qui n'a d'intérêt qu'en complément des autres thérapeutiques ou mesures recommandées dans les AOMI de stade 2 (prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, exercice physique régulier, arrêt du tabac notamment) » est approuvé à l'unanimité.

L'ajout de la mention « La réponse au traitement devra être évaluée au bout de six mois et sa poursuite reconsidérée en l'absence d'amélioration » est approuvé à l'unanimité.

Rubrique 4.4

Patrick CARLIER suggère que le « ou » figurant à la deuxième ligne soit remplacé par « et ».

L'ajout de la mention « Exceptionnellement, quelques cas d'atteinte hépatique grave, de type cytolytique aigu, ont été signalés. Il est recommandé d'effectuer un dosage des transaminases et d'arrêter le traitement en cas de symptômes évoquant une atteinte hépatique » est approuvé à l'unanimité.

Rubrique 4.8

L'ajout des mentions « grave, de type cytolytique aigu » et « exceptionnellement, quelques cas d'ulcérations de la muqueuse buccale ont été signalés » est approuvé à l'unanimité.

Evaluateur ANSM indique qu'un courrier d'information portant sur les modifications du RCP sera envoyé aux professionnels de santé.

Loïc DE CALAN suggère que les chirurgiens vasculaires et les médecins vasculaires soient ajoutés à la liste des destinataires.

Pierre AMBROSI remercie les orateurs pour la clarté de leurs exposés.

David MORELLE indique que la prochaine réunion de la commission est fixée au 30 avril 2013.

La séance est levée à 17 heures.