

Secrétariat des Commissions

Commission de suivi du rapport
bénéfice/risque des produits de
santé

Compte-rendu de la séance n°2 du 30 avril 2013

Membres de la Commission présents :

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

Membres de la commission absents ou excusés

Hélène BERRUE GAILLARD
Michel DOUSTEYSSIER
Maryne THIERRY DURIOT

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction de la stratégie et des Affaires internationales-STRAT) :

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (COCOM)
Emilie NENOFF, coordonnateur pôle COCOM
Béatrice PETRINI, coordonnateur pôle COCOM
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire pôle COCOM
Patricia ESTRELLA, gestionnaire pôle COCOM
Hedia MIZOURI, gestionnaire pôle COCOM

Intervenants de l'ANSM :

Arnaud BATZ, NEURHO
François BRUNEAUX, directeur adjoint Direction de la surveillance (SURV)
Isabelle ROBINE, SURV
Camille THOMASSIN, CARDIO
Joseph EMMERICH ; directeur de la direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
Sylvain GUEHO, NEURHO
Florent PERIN-DUREAU, directeur de la direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)

Autres participants :

Julie CAVALIER, DAJR
Béatrice POROKHOV, CARDIO
Dahlia SACCAL-DIAB, CARDIO
Martin TRIBOUT, CARDIO
Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO
Isabelle YOLDJAN, CARDIO

Anne GRIFFON Rédacteur société Ubiquis

Alex SKARBEK Caméraman société Empreinte multimédia
Robin ANTHONY Caméraman société Empreinte multimédia

Ordre du jour

1.	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 19 MARS 2013 (POUR ADOPTION)	4
2.	MODIFICATION DU RÈGLEMENT INTÉRIEUR DE LA COMMISSION : ARTICLE 14 – TRANSPARENCE ET CARACTÈRE CONFIDENTIEL DE CERTAINES INFORMATIONS (POUR AVIS) 4	
3.	ANNONCE DES CONFLITS D'INTÉRÊTS (POUR INFORMATION).....	4
4.	RÉÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DE MÉDICAMENTS ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ.....	4
4.1	SPÉCIALITÉS À BASE DE BROMOCRIPTINE DANS L'INHIBITION DE LA LACTATION : (POUR AVIS)	4
4.2	SPÉCIALITÉ À BASE DE TÉTRAZÉPAM (POUR AVIS).....	9
4.3	SPÉCIALITÉ À BASE DE RANÉLATE DE STRONTIUM (POUR INFORMATION).....	12
5.	RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINÉS PAR LE PRAC LORS DE LA RÉUNION DU 8 AU 10 AVRIL.....	13
5.1	RECOMMANDATIONS ÉMISES PAR LE PRAC SUR LES DOSSIERS SUIVANTS :.....	14
	MÉDICAMENTS À BASE DE CODÉINE UTILISÉS COMME ANTALGIQUE CHEZ L'ENFANT	14
	ALMITRINE PAR VOIE ORALE	15
6.	POINT D'INFORMATION SUR LA RÉGLEMENTATION DE LA GESTION DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT.....	15

Le quorum étant atteint, la séance est ouverte à 13 heures 10.

1. Approbation du compte-rendu de la réunion du 19 mars 2013 (pour Adoption)

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité, le compte-rendu de la séance de la Commission du 19 mars 2013.

David MORELLE précise qu'ayant été approuvé, le compte-rendu de la réunion du 19 mars va pouvoir être rendu public. Les noms des évaluateurs de l'ANSM n'y apparaîtront pas.

2. Modification du règlement intérieur de la commission : article 14 – Transparence et caractère confidentiel de certaines informations (pour avis)

David MORELLE indique qu'il est proposé aux membres de la Commission une modification de l'article 14 du règlement intérieur portant sur le caractère confidentiel de certaines informations. Il s'agit d'y intégrer la loi du 16 avril 2013 relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte. L'ensemble de l'article a été reformulé de façon à préciser les règles de confidentialité. Il est notamment précisé que « jusqu'à la publication des comptes rendus des réunions des commissions sur le site Internet de l'agence, la teneur des discussions et débats auxquels l'expert a participé ainsi que le sens de son vote sont couverts par le secret des délibérations. Reste couvert par le secret des délibérations le sens du vote des autres participants, y compris après publication des comptes rendus des réunions. S'agissant des données, dossiers et documents soumis à l'examen des experts, ils peuvent être rendus publics dès lors qu'ils ne revêtent plus de caractère préparatoire, c'est-à-dire dès lors que la décision de l'Agence sur le sujet examiné par la commission aura été prise, sous réserve de l'occultation des éventuels secrets protégés par la loi ».

En l'absence de remarques, Pierre AMBROSI propose de procéder à l'adoption de la modification de l'article 14 du règlement intérieur de la commission.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité la modification suivante de l'article 14 de son règlement intérieur tel que présentée en séance.

3. Annonce des conflits d'intérêts (pour information)

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 30 avril 2013.

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

4.1 Spécialités à base de bromocriptine dans l'inhibition de la lactation : (pour avis)

- **Parlodel, 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable**
- **Bromocriptine zentiva, 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable**

Les résultats de la réévaluation relative à la Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation sont présentés aux membres de la commission. Ce dérivé alcaloïde de l'ergot de seigle est commercialisé depuis 1978 en France. Il se lie principalement aux récepteurs dopaminergiques (agoniste D2 et agoniste partiel D1) et inhibe la sécrétion de la prolactine par l'hypophyse. Par ailleurs, cette molécule a également une action alpha stimulante (agoniste des récepteurs alpha 1 adrénergiques), à l'origine d'un effet vasoconstricteur et hypertenseur dans le post-partum. En France, les spécialités concernées de Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation sont les suivantes :

- PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable, produit par le laboratoire MEDA PHARMA et dont l'AMM a été délivrée le 11 juin 1992 ;

- BROMOCRIPTINE ZENTIVA 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable produite par le laboratoire SANOFI AVENTIS France et dont l'AMM a été délivrée le 13 décembre 1993.

Dans les deux cas, l'indication est la prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale, dans le post-partum immédiat (ablactation) et le post-partum tardif (sevrage). Pour ces deux spécialités la posologie est progressive avec 1/2 comprimé le premier jour, 1 comprimé le 2^{ème} jour, puis 2 comprimés par jour en 2 prises pendant 14 jours.

En 1993, des cas d'hypertension, infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) sous Parlodel chez des femmes traitées pour inhibition de la lactation ont été recensés aux Etats-Unis et ont conduit à confier une première enquête de pharmacovigilance au CRPV de Toulouse, suite au retrait de l'indication sur le sol américain. L'enquête a été présentée à la commission nationale de pharmacovigilance en décembre 1993 qui a proposé un rectificatif d'AMM pour renforcer les informations sur le risque cardio-vasculaire (« contre-indications », « mise en garde », « précautions d'emploi », « interaction médicamenteuse » et « effets indésirables »). Une deuxième enquête a été diligentée par le CRPV de Lyon en 2011 du fait de la persistance des effets indésirables graves cardio-vasculaires. La réévaluation a pu débuter en juillet 2012 sur la base des données présentées par les deux laboratoires titulaires.

D'après les données d'expositions dont nous disposons pour la France, environ 30% des femmes ayant accouché en 2011 ont pris de la bromocriptine, ce qui représente 70 % des femmes ne souhaitant pas allaiter. Par ailleurs, il convient de noter que les ventes de Bromocriptine ont chuté de 14 % entre 2005 et 2009.

S'agissant des données d'efficacité, il apparaît que les essais sont peu nombreux. La méta-analyse Oladapo menée en 2012 conclut que par rapport à un placebo, la bromocriptine réduit significativement le pourcentage de femmes ayant encore du lait 7 jours après l'accouchement, avec un risque relatif de 0,36([IC 95% 0.24 – 0.54]). A 14 jours post-partum, la bromocriptine ne fait pas mieux que le placebo dans deux essais. Il n'existe pas de données concernant l'inhibition de la lactation par la bromocriptine dans le post-partum tardif. D'un point de vue pharmacologique, cette utilisation en post-partum tardif n'est pas pertinente, la prolactine revenant à un taux basal 3 à 4 semaines après l'accouchement.

Pour les données de sécurité d'emploi, il convient de noter que l'enquête de pharmacovigilance réalisée en 1993 recensait 115 cas d'effets indésirables dont 53 cas d'effets indésirables cardiovasculaires (thromboses artérielles, IDM, AVC, hyper tension artérielle sévère) et 36 cas d'effets indésirables neuropsychiatriques (hallucinations, convulsions, tentative de suicide). 2 décès sont rapportés : l'un lié à une thrombose de l'artère carotide et l'autre à un suicide.

L'enquête de pharmacovigilance de 2011 recense 228 cas d'effets indésirables au total dont 92 cas d'effets indésirables cardiovasculaires et 66 cas d'effets indésirables neuropsychiatriques. Le traitement est donné dans le post-partum immédiat dans 89% des cas. Le délai moyen de survenu de l'effet indésirable est de 5,3 jours après le début du traitement et de 6 jours après l'accouchement. Parmi les effets indésirables graves sont recensés :

- 11 infarctus du myocarde ;
- 34 AVC ;
- 2 accidents ischémiques autres ;
- 17 cas d'HTA sévères ;
- 4 convulsions ;
- 3 épisodes d'hallucinations ;
- 1 épisode maniaque.

2 décès sont également dénombrés (1 infarctus et 1 AVC ischémique). D'après l'enquête de 2011, une utilisation non conforme au RCP est présente dans plus de 70% des cas d'effets indésirables cardiovasculaires, dans 40% des cas d'effets indésirables neurologiques et dans 78% des cas d'effets indésirables psychiatriques. Les utilisations non conformes peuvent être réparties en deux catégories. Il s'agit soit de la présence d'un facteur de risque vasculaire ou psychiatrique, soit d'un mésusage (dosage inadapté ou traitement trop long, absence d'arrêt rapide du traitement en cas de signes vasculaires ou neurologiques, association à un neuroleptique ou à un sympathomimétique, augmentation progressive de la posologie non respectée). L'actualisation des données de pharmacovigilance pour la période 2011-2012 a permis de mettre en évidence 10 cas

supplémentaires d'effets indésirables retrouvés dans la BNPV, dont 5 cas d'effets indésirables vasculaires dont un AVC hémorragique et un infarctus du myocarde et 2 cas d'effets indésirables psychiatriques (2 épisodes psychotiques).

Il existe d'autres méthodes médicamenteuses de prise en charge de l'inhibition de la lactation en France. Le lisuride qui dispose d'une AMM nationale (Arolac) est très peu utilisé. La cabergoline a une AMM récente en France mais est autorisée depuis plus de 10 ans dans cette indication en Europe et au Canada sans effets indésirables graves associés. Une utilisation hors AMM de la dihydroergocryptine dans certains hôpitaux est également rapportée, il faut cependant noter qu'une réévaluation européenne du bénéfice/risque de la dihydroergocryptine dans les indications de son AMM est en cours. L'homéopathie peut également être citée bien que son efficacité ne soit pas démontrée dans ce type d'indication. Enfin, des méthodes non médicamenteuses fonctionnent également. La lactation étant un processus physiologique, la non présentation de l'enfant au sein permet en général une interruption de la lactation en 1 à 2 semaines. En cas de douleurs ou d'engorgement, le paracétamol est l'antalgique de choix. La plupart des pays européens, les Etats-Unis et le Canada préconisent en première intention ces méthodes non médicamenteuses. La phytothérapie et l'acupuncture sont également citées dans la littérature sans efficacité démontrée. Le bandage des seins est déconseillé car il augmente l'inconfort.

S'agissant de la prise en charge de l'inhibition de la lactation en Europe, une enquête menée par la France montre que la bromocriptine est indiquée dans l'inhibition de la lactation dans tous les états-membres qui ont répondu à l'enquête. 10 états-membres disposent en outre de la cabergoline indiquée dans l'inhibition de la lactation. La bromocriptine n'est plus utilisée aux USA et au Canada depuis 1994 dans l'inhibition de la lactation. La cabergoline est autorisée au Canada dans l'inhibition de la lactation dans le post-partum immédiat.

Le dossier a été soumis au groupe de travail thérapeutique diabétologie, endocrinologie et gynécologie au mois de mars. Ce dernier a jugé le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine défavorable dans la prévention ou l'inhibition de la lactation physiologique dans le post-partum immédiat et tardif.

Si la commission conclut à un bénéfice/risque défavorable, l'Agence n'envisage pas d'engager une procédure de suspension immédiate. Un arbitrage européen de type article 31 pourra en revanche être déclenché par la France. L'Agence communiquera sur le rapport bénéfice/risque défavorable de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation et rappellera les règles de bon usage de ce médicament, dans l'attente des résultats de l'arbitrage. Un rappel des modalités de prise en charge de l'inhibition de la lactation sera effectué dans cette communication, en partenariat avec les sociétés savantes. Des contacts ont d'ores et déjà été pris avec le collège national des gynécologues-obstétriciens et le collège national des sages-femmes.

Pierre AMBROSI demande des précisions sur l'exposition à la cabergoline dans les autres pays. Il demande également s'il est possible d'affirmer que les effets indésirables de cette spécialité sont moins importants que ceux de la bromocriptine dans cette indication.

L'Évaluateur de l'ANSM répond qu'il sera possible d'obtenir des informations sur l'exposition européenne en cas de déclenchement par la France d'un arbitrage au niveau européen.

Catherine SGRO regrette de ne pas disposer des données d'exposition européennes.

L'Évaluateur de l'ANSM répond qu'un suivi des PSURs européen concernant la cabergoline est effectué par l'Agence. Aucun cas d'effet indésirable cardiovasculaire grave n'a été rapporté concernant la cabergoline depuis le début de la commercialisation de cette spécialité en Europe et au Canada.

Catherine SGRO estime qu'il serait opportun, pour chaque dossier soumis à la commission, de disposer de l'avis écrit des sociétés savantes concernées, en amont de la réunion.

L'Évaluateur de l'ANSM rappelle que l'Agence se repose d'abord sur l'avis des groupes de travail thérapeutiques.

Pierre AMBROSI souligne la nécessité, lorsque les pratiques sont profondément modifiées, de prendre des précautions en termes d'accompagnement des prescripteurs. Des solutions de

remplacement doivent notamment être proposées en concertation avec les sociétés savantes. Pour autant, il convient d'être conscient que le fait de solliciter les sociétés savantes introduit un délai dans le processus.

Joseph EMMERICH est favorable à ce que les décisions soient prises en concertation avec les sociétés savantes. Pour autant, il n'est pas nécessaire de disposer d'un avis écrit de ces dernières, l'Agence se reposant sur l'avis de la commission. C'est parce qu'elle est consciente que la réévaluation du bénéfice/risque introduit un changement d'habitudes de prescription en France que l'Agence a contacté en amont le collège national des gynécologues-obstétriciens et celui des sages-femmes qui cosigneront le communiqué de l'agence si la commission conclut à un bénéfice/risque défavorable.

Sophie GAUTIER constate que certaines maternités s'interrogent déjà sur l'opportunité de continuer à prescrire la bromocriptine. Elle cite l'exemple de la maternité Jeanne de Flandres à Lille où l'homéopathie est prescrite en première intention aux femmes qui ne souhaitent pas allaiter. La bromocriptine n'est prescrite qu'en deuxième intention et les patientes se voient remettre un document à signer mentionnant l'ensemble des effets indésirables de la spécialité.

Antoine PARIENTE note que si la commission se prononce pour un rapport bénéfice/risque défavorable, les prescripteurs risquent de se reporter sur la cabergoline dont l'utilisation est confidentielle en France. Il s'inquiète par conséquent d'une hausse possible des notifications sous cabergoline.

Pierre AMBROSI répond que les Etats-Unis fournissent un exemple précieux puisque des statistiques très fiables sont produites sur le nombre d'accidents cardio-vasculaires du post-partum en l'absence de traitement par inhibiteur de la lactation. Pour une population de taille équivalente à celle des femmes françaises prenant du Parlodel, on observe aux Etats-Unis 70 accidents vasculaires cérébraux et angiopathies cérébrales par an et une dizaine d'infarctus du myocarde. Il convient par conséquent de souligner une certaine faiblesse de la démonstration de l'imputabilité du Parlodel dans ces manifestations. Une étude cas/témoins aurait sans doute été utile.

Catherine SGRO souligne l'importance d'accompagner le retrait d'indication de propositions de méthodes d'arrêt de la lactation non médicamenteuses.

Philippe LABRUNE met en avant le fait que les raisons d'arrêter en urgence un allaitement maternel ne sont pas très nombreuses. Les inhibiteurs de la lactation sont probablement beaucoup trop prescrits alors que des solutions non médicamenteuses simples permettent d'arrêter l'allaitement.

Joseph EMMERICH partage ces points de vue. Il tient à préciser que les risques de mésusage sont réduits avec la cabergoline dans la mesure où la spécialité se prend en une seule prise. Le risque d'une prolongation trop importante de la durée de traitement disparaît par conséquent. Pour autant, le recours à la thérapeutique ne doit pas être systématique.

Pierre AMBROSI indique qu'un glissement de la bromocriptine vers la cabergoline suppose l'arrêt de la commercialisation de la bromocriptine dans cette indication au moment où la cabergoline arrive sur le marché.

Joseph EMMERICH fait remarquer que l'Agence ne recommande pas nécessairement un glissement de la bromocriptine vers la cabergoline. Deux spécialités, le lisuride et la cabergoline disposent en effet d'une AMM. Il souligne également que les autres indications de la bromocriptine n'ont pas un bénéfice/risque négatif à ce jour et ne sont donc pas remises en cause.

Marie-Laure LAROCHE demande pourquoi la bromocriptine a été retirée du marché américain en 1994. Elle souhaite également connaître le risque cardiovasculaire associé aux autres indications de la bromocriptine.

L'Évaluateur de l'ANSM répond que c'est l'indication de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation qui a été supprimée en raison des cas d'accidents cardiovasculaires graves observés. Concernant les traitements au long cours comme le traitement de la maladie de Parkinson ou de l'hyperprolactinémie, les effets indésirables cardiovasculaires sont essentiellement des troubles fibrotiques – par exemple des valvulopathies. Le post-partum, associé à un risque accru d'accidents artériels, entraîne ce profil particulier de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation.

Thierry VIAL met en avant le fait que les statistiques américaines sur le risque cardio-vasculaire citées prennent en compte également le post-partum tardif. Or il apparaît que les événements rapportés dans la dernière enquête de pharmacovigilance surviennent très rapidement au cours du postpartum et sont associés de façon relativement étroite à la prise de Parlodel.

L'Évaluateur de l'ANSM tient à préciser que l'Agence suspecte une forte sous-notification des effets indésirables, notamment au regard des cas relatés dans la littérature française et qui n'ont pas été déclarés pour la majorité d'entre eux.

Sophie GAUTIER se demande pourquoi le lisuride est peu utilisé en France alors qu'il dispose d'une AMM.

L'Évaluateur de l'ANSM répond ne pas avoir d'explications sur ce point.

Sophie GAUTIER fait remarquer que le retrait de la bromocriptine concernera un nombre important de femmes et que la question du report se posera nécessairement.

L'Évaluateur de l'ANSM note que l'Agence compte également sur une révision de la prise en charge de l'inhibition de la lactation passant par l'utilisation de méthodes non médicamenteuses.

Sophie GAUTHIER souligne dans ce cas l'importance de ne pas procéder à un retrait brutal de façon à préparer la population à privilégier l'utilisation de méthodes non médicamenteuse.

Pierre AMBROSI confirme qu'il lui paraît important que le retrait ne soit pas brutal et assorti d'un accompagnement.

L'Évaluateur de l'ANSM fait remarquer qu'un retrait brutal ne saurait advenir. En effet, en cas de bénéfice/risque défavorable, un arbitrage de l'Europe via l'article 31 est nécessaire.

Joseph EMMERICH ajoute que la cabergoline dans l'inhibition de la lactation vient de faire l'objet d'une AMM européenne par procédure décentralisée, ce qui signifie que son rapport bénéfice-risque a été jugé positif récemment dans cette indication. La communication a par ailleurs été préparée en concertation avec le collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et le collège national des sages-femmes, l'objectif n'étant pas de procéder à un retrait brutal du Parlodel mais de préparer les prescripteurs à remplacer le Parlodel par d'autres alternatives thérapeutiques.

Pierre AMBROSI souhaite recueillir le point de vue des pharmacovigilants sur la faisabilité de mise en œuvre d'une étude cas/témoins.

Thierry VIAL répond que les événements étant rares, les résultats de l'étude risquent de se faire attendre.

Antoine PARIENTE n'est pas certains qu'une telle étude présente un intérêt. A son sens, les arguments sont suffisamment nombreux pour affirmer qu'il y aura nécessairement des événements liés.

Loïk DE CALAN s'interroge sur le risque associé à la bromocriptine dans le traitement des tumeurs de l'hypophyse, il s'agit de patients jeunes qui prennent ce traitement au long cours.

Joseph EMMERICH précise que le bénéfice dans cette indication est plus élevé face au risque alors que dans le cas d'une femme en post partum, le risque n'est pas acceptable pour l'inhibition de lactation. Le bénéfice/risque n'est pas remis en cause pour le traitement de l'adénome à prolactine et de la maladie de Parkinson.

Jean LAFOND insiste sur la nécessité d'accompagner les prescripteurs et les patientes suite à l'avis de la commission.

Patrick CARLIER demande combien de temps prendra l'arbitrage européen si la commission se prononce pour un bénéfice/risque défavorable.

Joseph EMMERICH répond que la décision européenne devrait intervenir dans un délai d'environ 6 mois.

Pierre AMBROSI propose que la commission se prononce sur le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation dans le post-partum immédiat.

Thierry VIAL considère que ce rapport est défavorable. Il lui paraît important que la décision s'accompagne d'une réflexion globale sur la prise en charge de l'inhibition de la lactation et d'un accompagnement des prescripteurs.

Les autres membres de la commission déclarent partager ce point de vue.

Sophie GAUTIER tient à souligner que les reports seront d'autant moins nombreux que des mesures d'accompagnement efficaces auront été mises en œuvre.

Pierre AMBROSI propose que la commission se prononce sur le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation dans le post-partum tardif. Il demande si tous les membres s'accordent à considérer qu'il est défavorable.

Thierry VIAL demande si cette dernière indication existe dans les autres pays européens.

L'Évaluateur de l'ANSM précise que l'harmonisation de l'information produit (RCP) entre tous les pays européens n'est pas complète sur ce point, cependant la plupart des libellés d'indication ne font pas la distinction entre le post-partum précoce et le post-partum tardif.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, considère à l'unanimité que le rapport bénéfice-risque des médicaments à base de bromocriptine est défavorable dans l'indication « prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale dans le post-partum immédiat (ablactation) et dans le post-partum tardif (sevrage) ».

4.2 Spécialité à base de tétrazépam (pour avis)

L'Évaluateur de l'ANSM explique que le tétrazépam fait l'objet d'une réévaluation au niveau européen. Une enquête de pharmacovigilance a été lancée à la suite d'un signal de pharmacovigilance concernant les risques cutanés que présente le principe actif. Un arbitrage européen a été initié par la France en décembre 2012 par le biais d'un article 107i. La procédure a débuté en janvier 2013 et l'avis du comité européen de coordination (CMDh) a été rendu le 24 avril. L'arbitrage de la Commission Européenne devrait intervenir 67 jours après l'avis du CMD.

La position française défendue dans le cadre de la procédure européenne mettait en évidence l'existence d'un risque d'effets cutanés imprévisibles. Ces effets représentent environ 50 % des effets indésirables notifiés pour le tétrazépam, d'où un profil de risque spécifique pour cette benzodiazépine. Ces derniers étaient rares mais parfois graves avec des syndromes de Stevens-Johnson (SSJ) et de Lyell (TEN), des érythèmes polymorphes et des « DRESS syndrome » ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). La causalité du tétrazépam était démontrée dans certains cas avec des effets de « Dechallenge » et « Rechallenge » positifs et/ou des patchs tests positifs.

Les données concernant toutes les indications ont été revues dans le cadre de la réévaluation européenne. Les données fournies par les laboratoires concernant la spasticité musculaire ont été jugées insuffisantes pour établir un bénéfice. Les données concernant le traitement de la lombalgie aiguë étaient davantage plus probantes. Toutefois les antalgiques (notamment le paracétamol) et les AINS sont les traitements recommandés en première intention dans le traitement de cette affection et il existe très peu d'études comparatives directes avec les traitements de référence.

Les mesures de minimisation du risque ont été prises en considération par la France, à savoir :

- la réduction de la durée du traitement ;
- la restriction des indications ;
- la modification des mises en garde et précautions d'emploi dans le RCP.

Elles ont cependant toutes été considérées comme insuffisantes ou inadaptées.

Concernant l'évolution de la dispensation du tétrazépam dans les officines françaises, une chute des ventes a été observée suite au déremboursement proposé par la HAS en décembre 2011.

Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) s'est prononcé pour la suspension par 19 voix favorables contre 13 voix défavorables à cette suspension. Les deux Etats observateurs se sont également prononcés en faveur de la suspension. Trois arguments ont été avancés pour justifier cette décision :

- l'augmentation du risque de réactions cutanées graves (y compris des SJS, TEN, érythème polymorphe et DRESS) avec le tétrazépam en comparaison aux autres Benzodiazépines ;
- l'efficacité clinique très limitée dans les indications de l'AMM, selon les données d'efficacité disponibles depuis la commercialisation du Tétrazépam ;
- l'insuffisance des mesures de minimisation du risque.

Le PRAC a conclu à une balance bénéfique/risque défavorable et a recommandé la suspension des AMM des médicaments contenant du tétrazépam. L'avis du PRAC a été transmis au CMD(h) pour avis sur la suspension d'AMM nationales et européennes. Ce dernier s'est prononcé à 15 voix pour la suspension contre 12 avis défavorables. En l'absence d'unanimité, il n'y a pas eu de possibilité d'implémentation par les Etats membres de cet avis. La position a été transmise à la Commission Européenne qui est désormais chargée de rendre une décision finale.

L'avis du PRAC et du CMDh ont été publiés sur le site Internet de l'EMA le 29 avril 2013. Le CMDh a également souhaité informer les professionnels de santé des conclusions des instances *via* une lettre aux professionnels de santé. Toutefois, le laboratoire SANOFI, titulaire de l'AMM de la forme princeps (MYOLASTAN[®]), a refusé l'envoi de cette lettre avant que n'intervienne l'arbitrage de la Communauté Européenne.

Il est demandé à la Commission de se positionner sur les propositions suivantes :

- relais des décisions du PRAC et du CMDh sur le site de l'ANSM ;
- recommandation de ne plus initier de traitement par des médicaments contenant du tétrazépam en France jusqu'à la décision de la Commission Européenne ;
- création d'un groupe de travail ayant pour objectif de réaliser un état des lieux des médicaments myorelaxants et de leurs places respectives dans la prise en charge des lombalgies et cervicalgies ainsi que d'émettre des recommandations de substitution du tétrazépam, et le cas échéant de sevrage ;
- poursuite de la surveillance des ventes en France par l'instauration d'un suivi mensuel et la mise en œuvre d'une information régulière s'il n'était pas observé de baisse des ventes.

Pierre AMBROSI propose de procéder à un tour de table afin de recueillir les observations des membres de la commission.

Patrick CARLIER souligne l'importance d'accompagner l'arrêt de la commercialisation du tétrazépam. En ce sens, la proposition de créer un groupe de travail lui paraît opportune.

Pascale DUGAST confirme l'intérêt de constituer un groupe de travail, notamment afin d'évaluer les risques de report. Elle souligne le contexte particulier de la molécule qui induit un risque de dépendance et ne peut être traitée comme un autre médicament myorelaxant. Elle demande confirmation qu'il s'agit pour la commission de se prononcer sur une recommandation de non-prescription et non pas sur une interdiction de prescription. Dans ce cas, il lui paraît important d'associer à la recommandation un rappel des conditions de prescription.

Pierre AMBROSI souligne que l'objectif est moins de modifier les modalités de prescription du tétrazépam que d'aboutir à un arrêt progressif de sa prescription.

Sophie GAUTIER ne comprend pas le rôle de la commission de suivi sachant que le PRAC a déjà émis un avis.

Catherine SGRO formule l'hypothèse que la Commission Européenne n'entérine pas le vote du PRAC.

L'Évaluateur de l'ANSM répond que dans l'attente de la décision de la Commission Européenne, il s'agit avant tout de se placer dans une démarche d'accompagnement des prescriptions et des patients.

Catherine SGRO a le sentiment qu'il est demandé à la Commission de cautionner une décision qui a déjà été prise.

L'Évaluateur de l'ANSM précise qu'il n'est pas demandé à la Commission de se positionner sur la suspension mais sur le plan d'actions proposé.

Philippe LABRUNE ne voit pas de raison d'aller contre la démarche initiée jusqu'à présent.

Loïc de CALAN ne comprend pas pourquoi la Commission n'attend pas l'avis définitif de la Commission Européenne.

L'Évaluateur de l'ANSM répond que cette position peut constituer l'avis de la Commission.

Jean LAFOND affirme que sa confusion augmente à mesure que s'expriment les membres de la commission. Il souhaite savoir précisément sur quels sujets est sollicitée la Commission.

Pierre AMBROSI répond que la Commission est invitée à donner son avis sur le plan d'actions proposé.

L'Évaluateur de l'ANSM précise que la Commission doit se positionner sur l'opportunité de maintenir la recommandation de ne pas initier de traitement par des médicaments contenant du tétrazépam jusqu'à ce que l'avis de la Commission Européenne soit rendu.

Catherine SGRO estime qu'il appartient à l'ANSM de prendre ses responsabilités dans ce dossier.

Marie-Laure LAROCHE juge inutile que l'ANSM communique sur le fait qu'elle est dans l'attente de la décision de la Commission Européenne. Il lui paraît plus pertinent d'insister sur la mise en place d'un groupe de travail chargé d'accompagner la prise en charge de ce problème.

Florent PERIN-DUREAU comprend la confusion des membres de la Commission, laquelle est selon lui imputable au calendrier. Il met en avant le fait que la Commission Européenne pourra décider de ne pas statuer et de renvoyer la décision au PRAC ou à l'EMA. Dans cette hypothèse, il lui paraît très important que la Commission se prononce sur le plan d'actions proposé.

Thierry VIAL indique que la mise en œuvre de mesures d'accompagnement et la création d'un groupe de travail lui paraissent être indispensables.

Antoine PARIENTE est également favorable à la constitution d'un groupe de travail. Il lui paraîtrait par ailleurs intéressant de savoir pourquoi certains Etats membres se sont prononcé en défaveur du retrait.

Pierre AMBROSI rappelle que les myorelaxants ont leur place dans les recommandations ANAES pour la prise en charge de la lombalgie commune et que les rhumatologues prescrivent souvent un myorelaxant en cas de lombalgie aiguë. Ils se trouveraient par conséquent démunis si le tétrazépam était retiré du marché du jour au lendemain sans que soit clairement définies les alternatives. Un accompagnement en amont, en concertation avec les rhumatologues, est par conséquent indispensable. Dans le cas contraire, des dérives très importantes seront observées. Pierre AMBROSI estime en outre qu'il serait opportun de suivre les ventes de l'ensemble des myorelaxants.

Sophie GAUTIER s'enquiert des arguments des Etats qui se sont prononcés en défaveur du retrait.

L'Évaluateur de l'ANSM répond que l'Espagne, l'Allemagne et la France sont parmi les pays les plus gros utilisateurs de tétrazépam en Europe. Certains pays de l'UE ne disposent pas d'AMM pour des produits. La position divergente des états membres en faveur du maintien de l'AMM est disponible sur le site de l'EMA. Elle inclut des arguments relatifs à l'efficacité (option thérapeutique reconnue), aux données de sécurité (notamment risque faible de réactions cutanées sévères au regard de l'exposition, absence de confirmation d'un risque augmenté comparativement aux autres substances

de la même classe pharmacologique, mesures de minimisation du risques proposées, traitements alternatifs ne sont pas dénués d'effets indésirables...).

L'Évaluateur de l'ANSM précise que deux autres molécules font l'objet d'une réévaluation du bénéfice/risque, tant au niveau national (méthocarbamol) qu'Européen (thiocolchicoside). À terme, l'arsenal thérapeutique des myorelaxants risque par conséquent de se réduire considérablement. Dans ce contexte, constituer un groupe de travail semble nécessaire.

Pierre AMBROSI propose que les membres de la commission se prononcent sur les modalités d'accompagnement qui leur sont proposées.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, recommande par 9 voix pour et 2 abstentions la création d'un groupe de travail pluridisciplinaire. Elle prend acte de la recommandation de l'ANSM du 12 avril 2013, de ne plus initier de traitement par tétrazépam et s'abstient à l'unanimité sur les autres propositions d'information et de suivi, considérant dans le contexte particulier de ce dossier, que les mesures proposées relèvent uniquement de la stratégie de communication de l'ANSM.

4.3 Spécialité à base de ranélate de strontium (pour information)

L'Évaluateur de l'ANSM rappelle que la molécule fait l'objet d'une AMM européenne centralisée depuis 2004. Elle est commercialisée sous le nom de Protelos[®] en France depuis 2006 avec selon la HAS « un service médical rendu important » et une « amélioration du service médical rendu jugé mineur chez la femme de moins de 80 ans et modéré chez celle de plus de 80 ans ». Protelos[®] fait l'objet d'un remboursement à 65 % et d'une demande d'étude observationnelle de la part de la HAS chez les patients âgés de plus de 80 ans. Actuellement, les indications sont le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée et le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients adultes à risque élevé de fracture.

En février 2007, un premier signal de pharmacovigilance est survenu en France avec 4 cas de DRESS rapportés dans la BNPV. Une saisie du PhWP et du CHMP a été opérée avec modification du RCP et de la notice et diffusion d'une lettre aux professionnels de santé les informant du risque de DRESS. En novembre 2007, l'AFSAPS initiait un suivi de pharmacovigilance au CRPV de Tours lequel présentait son rapport en CNPV en juillet 2010. Ce dernier concluait à des effets conformes au profil de sécurité, ne justifiant pas d'actions particulières au regard des informations figurant déjà dans le RCP.

En mai 2011, la HAS a dégradé le service médical rendu d'important à modéré avec un remboursement de 35 % dans une population limitée aux patientes ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates et n'ayant pas de facteurs de risque d'évènements veineux thromboemboliques (ETV) parmi lesquels un antécédent d'ETV, l'âge supérieur à 80 ans, l'immobilisation, etc.

En septembre 2011, un second rapport a été présenté au comité national de pharmacovigilance qui concluait que 44 % des effets indésirables notifiés étaient des effets cardiovasculaires et 30 % des effets cutanés avec 8 cas de DRESS. La CNPV s'était par conséquent prononcé en faveur d'une demande de réévaluation du bénéfice/risque au niveau européen.

En octobre 2011, la France a demandé la réévaluation du bénéfice/risque dans le cadre de l'article 20. En mars 2012, le rapport bénéfice/risque a été jugé favorable mais de nouvelles contre-indications ont été ajoutées chez les patients ayant eu des évènements thromboemboliques, incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire et chez les patients immobilisés. Un renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant le risque cutané a également été opéré. Enfin, une mise en garde a été ajoutée pour les patients de plus de 80 ans.

En 2013, un risque augmenté de pathologies ischémiques cardiaques chez les patients traités par Protelos versus placebo a été mis en évidence suite à l'analyse d'un rapport périodique de surveillance (PSUR). Le pays Rapporteur de la procédure s'est par conséquent prononcé en faveur d'un rapport bénéfice/risque défavorable et l'avis du PRAC a été sollicité. La question posée a été de

savoir si le rapport bénéfice/risque Protelos pouvait être positif avec des mesures de minimisation du risque. Dix membres dont la France ont recommandé une suspension de l'AMM. Toutefois 23 votants et 2 états observateurs se sont prononcés en faveur du maintien de l'AMM avec les restrictions d'indications et les nouvelles contre-indications suivantes :

- utilisation de Protelos[®] restreinte au traitement de l'ostéoporose sévère, chez la femme à risque élevé de fracture ;
- maintien de l'indication de traitement de l'ostéoporose sévère chez l'homme ;
- traitement devant être initié uniquement par un médecin « expérimenté dans le traitement de l'ostéoporose » ;
- ajout d'une contre-indication chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale, et chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée.

L'avis du PRAC a été confirmé par le CHMP d'avril 2013, assorti d'une lettre aux prescripteurs, de la mise en œuvre des restrictions d'indication et de la modification de la population cible par l'ajout de contre-indications.

Dans ce contexte, une réévaluation du rapport bénéfice/risque est attendue, en sus des mesures de minimisation du risque. Le déclenchement d'un nouvel arbitrage selon l'article 20 devrait à nouveau être initié. Au niveau national, la diffusion de la lettre européenne aux professionnels de santé est programmée pour le mois de mai 2013.

Un suivi mensuel des niveaux de prescription sera réalisé avec un bilan effectué lors d'une prochaine Commission de suivi bénéfice/risque. Le suivi national de pharmacovigilance par le CRPV de Tours se poursuivra. Le public et les professionnels de santé bénéficieront d'une information régulière pendant la procédure d'arbitrage.

Pierre AMBROSI considère qu'il s'agit d'un point d'information qui n'appelle pas de vote.

Patrick CARLIER demande comment a été transposé « médecin expérimenté dans l'ostéoporose ».

L'Évaluateur de l'ANSM répond que pour l'heure aucune transposition n'est intervenue au niveau national.

Sophie GAUTIER indique qu'elle avait compris à la lecture du dossier que les avis du CHMP et du PRAC divergeaient.

L'Évaluateur de l'ANSM répond que les contours de l'arbitrage européen ne sont pas encore clairement définis.

5. Retour d'information des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion du 8 au 10 avril

En introduction, L'Évaluateur de l'ANSM propose de faire le point sur la stratégie adoptée par l'ANSM en matière d'information dans les différentes étapes du processus d'évaluation. Ce dernier peut comporter une phase nationale avec une évaluation interne, un passage éventuel en comité technique ou en commission. Au niveau européen, une évaluation interne du dossier européen est également mise en œuvre avant le passage au PRAC, au CHMP ou au CMDh selon la procédure d'enregistrement des médicaments concernés par l'évaluation. La décision finale peut-être du ressort de la Commission Européenne dans certaines situations, notamment en l'absence de consensus du CMDh par exemple.

Dans un souci de communication et de transparence, l'ordre du jour du comité technique est publié à J-1 de la réunion. A J+1 mois, le compte-rendu de la réunion est publié sur le site Internet de l'ANSM. Pour les commissions, l'ordre du jour est publié à J-1 de la réunion, un point d'information à J+7 et le compte-rendu de la réunion à J+1 mois.

Pour le PRAC, l'agenda est communiqué sur le site de l'EMA à J0. A J+1 du PRAC, l'EMA publie les faits marquants, lesquels font l'objet d'un point d'information sur le site de l'ANSM. A J+1 mois, le compte-rendu du PRAC est publié après adoption. Le CHMP et le CMDh publient également à J+1

respectivement les faits marquants et un communiqué de presse. Si la décision finale revient à la Commission Européenne, celle fait aussi l'objet d'une communication.

L'ANSM publie un point d'information aux différentes étapes nationales du processus, après chaque PRAC et à la publication des faits marquants de l'EMA. L'objectif est d'informer le plus précocement possible les professionnels de santé et les patients pour permettre une prise en compte rapide des préoccupations de sécurité sanitaire. Les mesures réglementaires et les décisions finales peuvent ne pas avoir encore été prises et le risque d'introduire une confusion est identifié. Toutefois, les publications de l'EMA suscitent invariablement des questions et une publication simultanée de l'ANSM permet d'y répondre en partie.

5.1 Recommandations émises par le PRAC sur les dossiers suivants :

L'Évaluateur de l'ANSM fait le point sur les recommandations émises par le PRAC concernant deux arbitrages en cours, l'un concernant les médicaments à base de codéine utilisés comme antalgique chez l'enfant, l'autre concernant l'almitrine.

Médicaments à base de codéine utilisés comme antalgique chez l'enfant

L'observation, aux États-Unis, d'un risque augmenté d'effets indésirables graves chez des enfants ayant reçu de la codéine après une intervention chirurgicale (amygdalectomie et adénoïdectomie) est à l'origine de l'alerte. Un très faible nombre de cas graves, voire mortels, de dépression respiratoire ont été rapportés chez des enfants « métaboliseurs rapides ». À la suite de ce signal, l'Espagne et le Royaume-Uni ont évalué le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant. Sur la base de cette évaluation, les membres du PRAC ont émis les recommandations suivantes :

- indication restreinte aux enfants de plus de 12 ans après échec du paracétamol et/ou des AINS ;
- prescription à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible ;
- contre-indication après amygdalectomie ou adénoïdectomie prenant en compte le facteur de risque additionnel que représente le syndrome d'apnée obstructive du sommeil ;
- non utilisation au cours de l'allaitement (le passage de la codéine dans le lait représentant une voie d'exposition de l'enfant) ;
- rappel aux prescripteurs sur la voie de métabolisation de la codéine.

Sans attendre la décision finale sur les mesures de minimisation de risque proposées, l'ANSM recommande d'ores et déjà :

- de n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou des AINS ;
- de ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans ;
- de ne plus utiliser ce produit après amygdalectomie ou adénoïdectomie ;
- de ne plus utiliser ce produit chez la femme qui allaite

Les recommandations existant au niveau européen sont assez hétérogènes. Certains pays recommandent d'utiliser directement la morphine et d'autres recommandent l'utilisation de la codéine en deuxième ou troisième intention. Si la France choisit de recommander l'utilisation de la morphine, une information des prescripteurs sur les modalités d'utilisation de la morphine sera nécessaire.

Philippe LABRUNE souligne que les prescriptions de morphine chez l'enfant sont de plus en plus fréquentes. D'autres alternatives aux traitements antalgiques ont été développés chez les tous petits qui fonctionnent bien (sucre, succion, allaitement maternel). Il est possible de se passer de la codéine en formant bien les équipes à l'utilisation de la morphine.

Catherine SGRO note qu'un problème risque de se poser dans les indications ORL. En effet, l'hospitalisation des enfants dure très peu de temps et les ORL ne sont pas forcément habitués à utiliser de la morphine pour des indications bénignes.

Philippe LABRUNE cite également le cas des extractions dentaires où il est fréquent que les enfants soient insuffisamment calmés. Il lui paraît indispensable de former les dentistes, les ORL et les stomatologues aux traitements antalgiques.

Pascale DUGAST anticipe plus de résistance à prescrire de la morphine pour les interventions bénignes. Elle soulève également un problème de continuité de la prise en charge du patient, les traitements morphiniques n'étant pas en stock dans la plupart des pharmacies. Dans de nombreux cas, il y aura une interruption du traitement antalgique.

Philippe LABRUNE indique qu'il faisait avant tout référence aux situations d'hospitalisation. Pour le traitement ambulatoire, il faudra avoir une vigilance accrue concernant les doses prescrites et les risques d'intoxication.

Almitrine par voie orale

L'Évaluateur de l'ANSM rappelle que l'almitrine par voie orale est commercialisée en France sous le nom de Vectarion et est autorisée en France depuis 1982 dans l'indication «Insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive». Une discussion préliminaire sur les rapports d'évaluation du Portugal et de la France en lien avec la réévaluation des médicaments à base d'almitrine (annoncée dans un précédent point d'information) a eu lieu. Sur cette base, le PRAC a envisagé la suspension de l'AMM de ces médicaments. En effet, au regard des acquis scientifiques et thérapeutiques en matière de prise en charge des maladies chroniques respiratoires, leur efficacité s'avère insuffisante alors que persistent des préoccupations en matière de sécurité d'emploi (principalement neuropathies périphériques et perte de poids). Après une explication orale du laboratoire au PRAC de mai, la recommandation finale du PRAC sera examinée par le CMDh de mai avant la mise en place éventuelle des mesures de suspension au niveau national. Dans l'attente de la position du CMDh, l'ANSM recommande aux prescripteurs de ne plus initier de traitement par almitrine.

Pierre AMBROSI fait remarquer que cette recommandation ne révolutionnera pas les pratiques.

6. Point d'information sur la réglementation de la gestion des ruptures d'approvisionnement

François BRUNEAUX indique que depuis octobre 2012 la problématique des ruptures de stock est gérée par l'ANSM. Ces dernières ont des origines multifactorielles. Les difficultés de production rencontrées par les fabricants sont à l'origine de la majorité des ruptures de médicaments sans alternative thérapeutique, laissant peu de possibilités à l'ANSM de les anticiper ou de répondre immédiatement aux besoins ainsi générés. Il n'en demeure pas moins que, si l'ANSM s'investit dans l'accompagnement des laboratoires dans la gestion de telles difficultés, notamment par le biais du contingentement des stocks et de l'information des professionnels, dans la mise en œuvre de solution palliative ou par le biais de conseils quant aux procédés de fabrication et à la sécurisation des approvisionnements, elle ne peut s'y substituer en ce qui concerne la production ou le stockage, ni imposer de contraintes en la matière à ce jour.

Le processus mis en place à l'ANSM en lien avec les laboratoires exploitants répond aux exigences de la loi, et est précisé à l'article L. 5124-6 du Code de la Santé Publique (CSP). Tout risque de rupture de stock ou de toute rupture sur un médicament ou produit sans alternative thérapeutique disponible doit être déclaré à l'ANSM au plus tôt. Depuis octobre 2012, 302 nouveaux dossiers ont été déclarés à l'ANSM dans ce cadre. La rupture peut affecter la ville, l'hôpital, ou les deux circuits en même temps. La classe thérapeutique la plus touchée est celle des anti-infectieux, mais l'ensemble des classes thérapeutiques est concernée par les ruptures de stock. Les principales causes de rupture de stock sont les suivantes :

- dans 42 % des cas, la rupture est liée à un problème lié à l'outil de production (retard de fabrication, défaut dans la chaîne de production) ;
- dans 10 % des cas, elle concerne un défaut qualité sur le produit fini comme, par exemple, la présence de particules en solution ou un défaut du dispositif d'administration ;
- dans 4 % des cas, elle est liée à un défaut de qualité sur la matière première ;
- elle peut également être consécutive à des arrêts de commercialisation.

Parmi les signalements reçus par le service des ruptures de stock, les causes liées à la chaîne de distribution ne représentent que 4% des ruptures.

Plusieurs solutions peuvent être mises en œuvre. Certaines ruptures d'approvisionnement peuvent être évitées, notamment dans le cadre d'une coordination européenne. De vrais problèmes de rupture sont toutefois observés. L'une des premières mesures consiste à opérer un contingentement qualitatif et quantitatif en adressant une information aux prescripteurs. Parfois, l'ANSM est conduite à importer, par voie dérogatoire, des produits qui ne disposent pas d'une autorisation de mise sur le marché.

Le décret du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement de médicaments à usage humain vient compléter la loi et définit la rupture d'approvisionnement comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 du CSP de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures ». Il est précisé que « ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient ». Ce texte pose néanmoins quelques difficultés d'interprétation, les officines étant confrontées à environ 20 à 40 ruptures d'approvisionnement par jour qui n'ont pas toutes vocation à faire l'objet d'une déclaration.

Les établissements pharmaceutiques exploitants mentionnés au 3° de l'article R. 5124-2 du CSP disposent de centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 du CSP et aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs. En cas de recours aux centres d'appel d'urgence, le pharmacien en informe l'agence régionale de santé. L'exploitant informe trimestriellement l'agence régionale de santé dans le ressort de laquelle est le pharmacien des approvisionnements d'urgence en mentionnant chaque destinataire et les quantités fournies. La traçabilité de ces approvisionnements d'urgence est assurée dans les conditions définies par l'article R. 5124-58 du CSP. Un bilan trimestriel de ces approvisionnements d'urgence et des déclarations est réalisé par l'exploitant et adressé à l'agence, chronologiquement pour chaque médicament avec mention, le cas échéant, des quantités fournies et de leurs destinataires. Un projet est mené en coopération avec l'ordre national des pharmaciens qui devrait permettre de mieux répondre aux exigences du décret en utilisant le dossier pharmaceutique pour faire remonter les informations importantes.

Le phénomène ne se limite pas au territoire national et il apparaît nécessaire de partager le diagnostic avec les autres Etats membres ainsi que les solutions afin d'aboutir à une utilisation raisonnée des alternatives thérapeutiques et non pas à une compétition dans ce domaine.

L'ANSM participe aux groupes de travail européens sur le sujet :

- la direction de l'inspection et la direction de la stratégie travaillent par exemple sur la mise en place de nouvelles règles d'importation de substance actives en juillet 2013 ;
- la direction de la surveillance en lien avec les directions produit et la direction de l'évaluation ont lancé une réflexion les critères à prendre en compte pour définir des médicaments indispensables ou des médicaments essentiels.

Pierre AMBROSI demande s'il est possible d'identifier *a priori* les classes de médicaments susceptibles de présenter des problèmes de rupture dans les semaines ou les mois à venir.

François BRUNEAUX répond que seuls les médicaments dérivés du sang font actuellement l'objet d'un suivi très attentif. La décision pourrait être prise d'instaurer un tel suivi pour des médicaments considérés comme essentiels. La difficulté consiste à déterminer quels médicaments sont réellement indispensables.

Pascale DUGAST affirme que les ruptures de stock sont extrêmement problématiques pour les pharmaciens hospitaliers. Toutes les classes sont touchées et l'information ne survient qu'au moment de la réception de la commande. Pourtant, les fournisseurs savent que les hôpitaux ne peuvent pas commander plus d'un mois de stock. L'ANSM pourrait par conséquent contraindre les laboratoires à des efforts de prévention. Ce rôle ne doit en effet pas incomber au gestionnaire des commandes. Par ailleurs, Pascale DUGAST a le sentiment que la mise en œuvre de groupements nationaux de commandes ne fera qu'accroître les problèmes de rupture de stock.

François BRUNEAUX partage l'avis selon laquelle la communication doit être améliorée. Pour autant, la situation des hôpitaux est moins défavorable que celle des officines beaucoup plus dispersées sur le territoire.

Jean LAFOND se fait l'écho des patients qui voient leur médicament disparaître sans qu'un traitement de substitution puisse leur être proposé.

François BRUNEAUX précise que des comités d'interface vont être mis en place avec la participation des associations de patients et des représentants de l'industrie pharmaceutique. Il est parfois difficile de diffuser une communication en direction du grand public lorsqu'aucune solution palliative n'est encore disponible. Les associations de patients pourraient-elles être un relais en matière de communication.

Pascale DUGAST demande confirmation que les Agences n'ont aucun pouvoir de contraindre les laboratoires à fournir un produit dans des quantités *ad hoc*.

François BRUNEAUX le lui confirme, précisant qu'il faudrait arriver à identifier des mesures qui ne contreviennent pas à la législation sur la concurrence.

La séance est levée à 16 heures 30.