

Secrétariat des Commissions

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

Compte-rendu de réunion du 8 avril 2014

PARTICIPANTS

Membres de la Commission présents :

Pierre AMBROSI
Hélène BERRUE GAILLARD
Patrick CARLIER
Loïc DE CALAN
Michel DOUSTEYSSIER
Sophie GAUTIER
Jean LAFOND
Véronique MICHOT
Catherine SGRO
Thierry VIAL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Pascale DUGAST
Philippe LABRUNE
Marie-Laure LAROCHE
Antoine PARIENTE

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

David MORELLE, chef de Pôle coordination Conseils et Commissions – STRAT
Béatrice PETRINI coordonnateur - Pôle coordination Conseils et Commissions - STRAT
Corinne CHARDAVOINE, secrétariat des commissions - Pôle coordination Conseils et Commissions - STRAT
Patricia ESTRELLA secrétariat des commissions - Pôle coordination Conseils et Commissions - STRAT

Intervenants de l'ANSM :

Mouna ABANE, évaluateur pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, DP CARDIO
Lotfi BOUDALI, chef de pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, DP CARDIO
Camille SCHURTZ, évaluateur pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, DP CARDIO
Dominique LABBE, directrice adjointe, direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins - BIOVAC/VACCIN
Mahmoud ZUREIK, Directeur, Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Autres participants de l'ANSM :

Gwennaelle EVEN, évaluateur pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie - DP CARDIO

Marie-Laure VEYRIES, évaluateur pôle surveillance - direction de la surveillance - SURV

To Quynh GANDOLPHE, chef de pôle, direction de l'évaluation – EVAL

Alexis JACQUET, évaluateur vigilance, direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins - BIOVAC/VACCIN

Isabelle SAINTE-MARIE, chef de produit Vaccins/Médicaments dérivés du sang, direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins - BIOVAC/VACCIN

Autres participants :

Latifa BELHOUS-EL ACHHAB, rédactrice société UBIQUS

Lisa BLIN, prestataire vidéo, société les Films de l'Arche

Marion NAVARRO, prestataire vidéo, société les Films de l'Arche

Claude POUPARD, prestataire vidéo, société les Films de l'Arche

Personnalités extérieurs invitées :

Docteur Claire GUY, expert (dossier Nicorandil)

Pascale LAINE CESSAC, expert (dossier Anticoagulants)

Françoise HARAMBURU, expert (dossier Gardasil)

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA REUNION DU 11 MARS 2014	4
2	ANNONCE DES CONFLITS.....	4
3	DOSSIERS THEMATIQUES	4
3.1	Spécialités à base de Nicorandil : réévaluation du bénéfice/risque	4
1.3.1	Présentation enquête de pharmacovigilance	4
3.2	Document de synthèse sur les anticoagulants/Etat des lieux et surveillance	12
3.3	Gardasil (Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16,18] [recombinant, adsorbé]	15
3.3.1	Mise à jour des données de surveillance	16

La séance est ouverte à 13 heures 15.

1 Approbation du compte rendu de la réunion du 11 mars 2014

Pierre AMBROSI invite la Commission à approuver le compte rendu de la réunion du 11 mars 2014.

En l'absence de remarques, le compte rendu de la réunion du 11 mars 2014 est adopté à l'unanimité des membres présents.

2 Annonce des conflits

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur concernant les membres de la Commission n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du 8 avril 2014.

3 Dossiers thématiques

3.1 Spécialités à base de Nicorandil : réévaluation du bénéfice/risque

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les spécialités à base de Nicorandil disposent d'une AMM depuis 1992. Nicorandil est un vasodilatateur artériel et veineux, possédant un effet anti-ischémique. Les spécialités à base de Nicorandil sont indiquées dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort, en monothérapie ou en association à d'autres anti-angineux.

Le Nicorandil a obtenu un SMR (Service Médical Rendu) important lors de la Commission de Transparence de novembre 2010 et un taux de remboursement de 65 %. S'agissant des conditions de prescription et délivrance (CPD), ce médicament est soumis à la liste I.

Pierre AMBROSI souligne que ce médicament a été bien accueilli par la communauté cardiologique. Il précise qu'il a fait l'objet d'un essai de morbi-mortalité, ce qui est relativement rare pour ce type de traitement. Cet essai s'est révélé favorable. Cependant, ce médicament n'est pas le seul disponible pour traiter l'angine de poitrine.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la réévaluation fait suite à l'émergence d'un signal de pharmacovigilance, à savoir un risque d'ulcération mis en évidence en 1997, et depuis cette date, de mieux en mieux caractérisé en termes de nature, de sévérité et de localisation. De nouvelles localisations ont ainsi été identifiées entre 1997 et 2012 et ont abouti à des modifications successives du résumé des caractéristiques du produit (RCP). En 2011, une enquête officielle de pharmacovigilance portant sur ce risque d'ulcération a été mise en place. La réévaluation du bénéfice/risque du nicorandil a été demandée suite à la présentation des résultats de cette enquête en Comité Technique de Pharmacovigilance.

1.3.1 Présentation enquête de pharmacovigilance

Claire GUY rappelle que la mise sur le marché a été effective en 1994 et indique que ces complications ont été reconnues tardivement, à partir de 1997, avec une succession de localisations d'ulcérations. Après une localisation buccale en 1997, les premières ulcérations anales ont été diagnostiquées en 2002. En 2004, une équipe a signalé les premières ulcérations intestinales. En 2005, des ulcérations de la vulve et du périnée et des ulcérations péristomiales sont apparues. En 2006, les ulcérations ont été signalées au niveau cutané. En 2007, les premières fistules ont été constatées. En 2008, les premières ulcérations du pénis ont été notifiées. En 2011, un cas grave de perforation du prépuce a été rapporté. L'enquête nationale de pharmacovigilance a commencé à la suite de ce nouveau cas grave et a été présentée en commission nationale en 2012.

L'enquête montre que 45 cas ont été notifiés en France entre 2008 et 2011. L'âge moyen des patients concernés est élevé (80 ans). Dans plus de 50 % des cas, les ulcérations signalées sont graves. Elles surviennent à toutes les doses (de 10 à 40 mg), mais majoritairement à des doses supérieures à 20 mg. Le délai d'apparition des lésions peut être extrêmement tardif, ce qui explique en partie le délai

du diagnostic de ces ulcérations. La répartition des cas d'ulcérations est très variée : ulcérations buccales, linguales, cutanées, anales, péri-anales, gastro-intestinales, génitales, nasales et péristomiales. Ces différents types d'ulcérations peuvent survenir de manière conjointe ou séquentielle. Elles ont donné lieu à des hospitalisations pour des prises en charge notamment pour les ulcérations buccales et cutanées qui sont extrêmement douloureuses. Certaines atteintes ont également généré des pertes de poids. Certains patients ont été hospitalisés pour des états dépressifs. Des interventions chirurgicales ont eu lieu pour des prises en charge d'abcès, de fistules et des colostomies de décharge. L'évolution dépend de la gravité des ulcérations et du retard pris au diagnostic. Certains gestes chirurgicaux ont dû être entrepris en l'absence de diagnostic. Seul l'arrêt définitif du traitement a pu permettre une régression des ulcérations. Lorsque le diagnostic est posé suffisamment tôt, les lésions guérissent en quelques semaines ou mois.

Il est à noter que 72 % des patients concernés étaient traités à des posologies inférieures à 20 mg/j. En moyenne, le taux de notification est de 1 cas pour 13 000 patients, mais il varie en fonction de la dose reçue. Aussi, l'incidence des cas notifiés est supérieure chez les patients traités à des doses journalières supérieures à 20 mg/j.

Entre le 1^{er} décembre 2011 et le 31 mars 2014, 48 nouveaux cas ont été notifiés dont 35 graves. Des perforations gastro-intestinales et hémorragies ont été signalées.

Le laboratoire CHUGAI a effectué une revue cumulative des cas depuis la commercialisation d'Adancor/ Ikorel. Cette revue montre que 78 % des cas surviennent à des doses supérieures à 20 mg/j. Par ailleurs, des cas de perforation d'évolution fatale ont été rapportés.

S'agissant de la diverticulose colique, deux études cas-témoins ont été menées chez des patients avec stomies et fistules. Cette étude montre une augmentation du risque de fistules et de perforation chez les patients traités par Nicorandil.

Un article de P. Trechot de septembre 2013 décrit le mécanisme de ces ulcérations.

En conclusion, ces ulcérations peuvent toucher l'ensemble du tube digestif de la bouche à l'anus, la peau, les zones de stomies, la sphère génitale et l'œil. Ces ulcérations peuvent être graves, en particulier les ulcérations intestinales, pouvant aboutir à des complications sévères, notamment en cas de retard de diagnostic. Celui-ci est difficile, car les ulcérations peuvent survenir après des années de traitement. De plus, il existe une méconnaissance de ces effets indésirables de la part des prescripteurs. La forte dose (supérieure à 20 mg/j) constitue un facteur de risque. La diverticulose colique est un facteur de risque de fistules et de perforation. L'association avec l'aspirine représente un facteur de risque de complications hémorragiques.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'à la suite de l'enquête de pharmacovigilance, trois actions ont été menées au niveau de l'ANSM : un renforcement de l'information produit en mai 2012, une communication large aux professionnels de santé en mars 2012 et le déclenchement d'une réévaluation du bénéfice/risque en décembre 2012.

Au niveau européen, suite à l'évaluation du dernier rapport de pharmacovigilance couvrant la période de mars 2010 à février 2013, les actions suivantes ont été recommandées:

- le renforcement de l'information produit concernant le risque d'ulcération gastro-intestinale, de perforation intestinale et de complications hémorragiques, notamment en cas d'association avec l'aspirine ; ainsi que sur le risque d'ulcération cornéenne ;
- une communication aux professionnels de santé sur le même modèle que la communication qui a été réalisée en France en mars 2012 ;
- la mise en place d'un plan de gestion des risques qui inclura des mesures de minimisation du risque et une évaluation de leur impact
- des études observationnelles de sécurité visant à quantifier ce risque et à identifier les populations à risque ;
- une réévaluation de la dose maximale recommandée.

Lotfi BOUDALI rappelle que dans l'AMM, l'indication du Nicorandil est la suivante : « *traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres anti-angineux* ». Il précise que les données d'efficacité sont basées sur des études cliniques portant sur le

bénéfice symptomatique et la prévention de l'angor chez les patients angineux. L'ensemble des études a été examiné par le groupe de travail Cardiologie. Celui-ci a estimé que la méthodologie était acceptable et conforme aux recommandations sur la conduite de ce type d'études.

Une efficacité est démontrée sur le bénéfice symptomatique. Cependant, aucun effet supérieur aux autres anti-angineux utilisés en première intention (bétabloquants et antagonistes calciques) n'a été mis en évidence.

Concernant la prévention du risque cardiovasculaire, l'étude IONA a montré un bénéfice sur un critère composite qui inclut les infarctus du myocarde, les hospitalisations et la mortalité cardiovasculaire. Cependant, cette étude présente des limites car peu de patients revascularisés ont été inclus.

Au vu des éléments présentés sur le risque d'ulcération et compte-tenu des données d'efficacité disponibles, le groupe de travail a conclu que le bénéfice/risque du nicorandil restait positif sous réserve d'une restriction d'indication à un traitement de seconde intention. Le libellé d'indication proposé est le suivant : « traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine (angor) stable insuffisamment contrôlés ou présentant une intolérance aux traitements antiangineux de première intention. »

Ce libellé d'indication rejoint celui du Procoralan et des autres anti-angineux de seconde intention récemment mis sur le marché. La réévaluation de la dose recommandée dans le RCP se pose également. Concernant le renforcement de l'information produit sur le risque d'ulcération, il a été estimé que les mises en garde proposées suite à l'enquête de pharmacovigilance sont assez complètes et informatives. S'agissant du PGR en cours, des mesures supplémentaires visant à mieux sensibiliser les professionnels et à en évaluer les impacts peuvent être proposées par la Commission.

Lotfi BOUDALI ajoute qu'une procédure européenne est en cours visant à harmoniser l'information produit de toutes les spécialités à base de Nicorandil commercialisées en Europe. La France est rapporteur sur ce dossier. À l'occasion de cette révision, les conclusions de la présente réévaluation y seront exposées.

Pierre AMBROSI se félicite de la qualité du dossier présenté compte tenu de la richesse de la pharmacovigilance, de la présence de cohortes qui permettent d'apporter des réponses à un certain nombre de questions et d'études cas-témoins. S'agissant du traitement de l'angor stable, il précise que dans de nombreux cas, une revascularisation par pontage ou angioplastie est prescrite. Cependant, ce type de manœuvres n'est pas pratiqué pour un certain nombre de patients très âgés. Par ailleurs, certains patients continuent à souffrir en dépit de ces manœuvres de revascularisation. Les professionnels de santé se réjouissent donc d'avoir la possibilité de leur proposer des traitements anti-ischémiques en complément du traitement de fond (association aspirine-statines) afin d'améliorer leurs symptômes. Par ailleurs, il existe de nombreuses alternatives en matière d'anti-ischémiques.

Il signale qu'il a interrogé des chefs de clinique en exercice ou non pour savoir s'ils étaient sensibilisés aux effets indésirables associés à l'utilisation du Nicorandil. Aucun d'entre eux n'était informé des risques d'ulcération. Enfin, il estime qu'une étude de prescription est nécessaire pour bien se prononcer sur le dossier.

Véronique MICHOT convient de l'absence d'informations sur les effets indésirables.

Patrick CARLIER indique que son expérience en la matière est très limitée, car un faible nombre de ses patients sont traités avec Nicorandil.

Michel DOUSTEYSSIER s'étonne qu'en Asie, ce traitement ne soit pas utilisé avec la même posologie.

Pierre AMBROSI signale que les études de pharmacocinétique sont systématiquement refaites au Japon pour tous les médicaments, car les systèmes enzymatiques des Asiatiques sont différents de ceux des Caucasiens. L'utilisation de doses moins élevées ne semble donc pas surprenante.

Jean LAFOND fait observer que les patients devraient également être mieux informés sur les signes précurseurs de ces ulcérations afin qu'elles soient détectées plus rapidement.

Pierre AMBROSI suppose que ces éléments figurent dans la notice d'information.

Lotfi BOUDALI confirme que ces informations sont mentionnées dans la notice et le RCP. Cependant, l'information diffusée en 2012 n'a pas eu l'impact souhaité. Dans la prochaine communication, la cible des professionnels de santé sera élargie au maximum avec notamment une diffusion auprès des ophtalmologues et des gastro-entérologues. Par ailleurs, le PGR prévoit une mesure d'impact de cette information auprès des professionnels de santé.

Hélène BERRUE GAILLARD note que ce traitement semble prescrit majoritairement en seconde ou troisième intention. Elle souhaite savoir si c'est le cas dans d'autres pays, sans que cela ne pose de problème dans l'arsenal thérapeutique.

Claire GUY rappelle qu'il n'existe pas d'études de prescription et précise qu'il est bien prescrit en seconde intention dans certains pays.

Lotfi BOUDALI ajoute que dans le cadre de l'harmonisation des RCP, les laboratoires présenteront des données sur leurs préconisations. En cas de consensus, l'harmonisation pourrait porter sur une indication de seconde intention.

Sophie GAUTIER s'enquiert de l'impact de l'information diffusée sur les délais d'arrêt du traitement pour les cas revus de 2011 à 2013. Enfin, elle demande si une réévaluation du bénéfice/risque a été demandée au niveau européen, ou pourrait être menée.

Claire GUY indique qu'en effet, certains cas ont été notifiés suite à la diffusion de l'information. Elle précise qu'en mars 2012, l'information a également été diffusée à toutes les sociétés savantes susceptibles de prendre en charge les ulcérations et leurs complications.

Lotfi BOUDALI répond que l'étude IONA incluait une augmentation des doses par paliers. S'agissant de la réévaluation du bénéfice/risque au niveau européen, il précise que les indications sont différentes selon les pays. Elles seront donc forcément discutées lors de l'arbitrage. Si un Etat refuse la proposition d'indication, un arbitrage pourrait avoir lieu pour arrêter une position commune. Dans ce cas de figure, l'arbitrage se focalisera sur les points relatifs au bénéfice/risque.

Pierre AMBROSI ajoute qu'un des objectifs de la présente réunion pourrait être de proposer une réévaluation du bénéfice/risque.

Catherine SGRO s'enquiert du nombre de pays disposant de l'AMM en première et seconde intention.

Lotfi BOUDALI répond que les Pays-Bas disposent d'une AMM en seconde intention. Il s'agit probablement d'un alignement sur leurs recommandations de pratiques cliniques. Il rappelle, par ailleurs qu'en France, la HAS et des cardiologues préconisent la prescription de ce traitement en seconde intention.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que l'EMA a établi une liste de questions à poser à l'ensemble des Etats membres afin d'avoir connaissance des indications et des divergences en termes de RCP. Elle confirme que certains pays européens disposent d'une indication de deuxième intention.

Catherine SGRO note donc qu'il est envisageable d'obtenir une indication en seconde intention.

Lotfi BOUDALI répond que l'ANSM souhaiterait exposer sa position en faveur de la limitation de l'indication dans le cadre de l'harmonisation. Si cette position n'est pas entendue, elle sera défendue dans le cadre d'un arbitrage.

Catherine SGRO s'étonne du faible impact de l'information sur les risques des médicaments notamment auprès des cardiologues alors que de nombreux documents ont été rédigés en la matière.

Thierry VIAL note une baisse des ventes de 20 % entre 2008 et 2012. Cependant, il considère que des efforts restent encore à déployer compte tenu de l'écart entre la population cible et la population traitée. Il note, par ailleurs, que les doses sont standardisées indépendamment du sexe. Or les femmes âgées ont des poids plus faibles. Il demande si cet effet de dose a été pris en compte dans le travail réalisé.

Claire GUY répond que des études tenant compte des données de pharmacovigilance et des données de prescription doivent être réalisées afin d'identifier les facteurs de risque tels que le sexe

et l'âge. Elle explique que dans certains cas, on observe très clairement la survenue des ulcérations lorsque la dose est augmentée. Dans d'autres cas, les ulcérations régressent lorsque la dose est diminuée.

Elle ajoute qu'en Asie, très peu de cas sont signalés ou publiés. Or la dose utilisée dans les pays asiatiques est extrêmement faible (15 mg maximum contre 40 mg en France).

Thierry VIAL se désole de certaines complications du Nicorandil qui ont laissé d'importantes séquelles aux patients. L'agence doit donc redoubler d'effort en matière de communication pour minimiser ces risques.

Pierre AMBROSI propose d'orienter la discussion sur le renforcement de l'information qui est un point consensuel et l'évaluation de l'impact de cette information.

Jean LAFOND fait observer que le patient âgé peut se retrouver avec des symptômes qu'il n'arrive pas à identifier. Il peut donc tarder à consulter. C'est la raison pour laquelle la communication doit également s'adresser aux patients en les sensibilisant sur les signes précurseurs si ces derniers existent.

Pierre AMBROSI précise que c'est l'objectif de la notice d'information qui doit être rédigée dans un langage accessible.

Thierry VIAL fait remarquer que les patients atteints d'ulcérations se rendent en pharmacie pour la délivrance de traitements symptomatiques. Or le pharmacien dispose de données lui permettant de savoir si un patient est traité par Nicorandil et peut donc remonter l'information aux prescripteurs. Les pharmaciens doivent, par conséquent, être une cible privilégiée pour cette information.

Véronique MICHOT signale que les mises en garde sur les effets indésirables du Nicorandil n'apparaissent pas dans sa base de données informatique relative aux précautions d'emploi.

Catherine SGRO indique que le professionnel de santé ne doit pas se référer uniquement à sa base de données.

Sophie GAUTIER suggère à l'ANSM de se rapprocher des organismes qui créent ces bases de données afin de leur demander d'incrémenter les informations sur un médicament sous la forme d'un bandeau ou d'un encadré.

Thierry VIAL fait observer que le rôle de la HAS, dans le cadre de la certification de ces bases de données, est justement de les contrôler et d'agir pour que les informations utiles apparaissent.

Lotfi BOUDALI répond que le rôle de l'ANSM ne sera pas de contrôler ces organismes, mais d'attirer leur attention pour que les mises en garde sur un traitement soient intégrées dans leur base de données.

Catherine SGRO demande si les éditeurs de ces bases sont systématiquement informés des modifications relatives à un produit au même titre que les professionnels de santé.

Thierry VIAL précise que les éditeurs de base de données intègrent les données relatives aux interactions médicamenteuses dès la publication du thésaurus par l'agence.

Sophie GAUTIER propose d'anticiper en adressant les informations aux éditeurs. Cette démarche qui est facile à mettre en œuvre permettrait de s'assurer de la mise à jour de l'information dans les bases de données.

Lotfi BOUDALI signale que toute nouvelle information de sécurité est systématiquement publiée sur le site de l'agence. En outre, la base des médicaments est mise à jour immédiatement pour chaque modification d'information. Une veille est également assurée par ces éditeurs.

Sophie GAUTIER fait observer que l'information en matière de pharmacovigilance ne fonctionne pas, car la majeure partie des professionnels de santé n'ont pas cette démarche de recherche d'information. Il est donc nécessaire de leur apporter cette information.

David MORELLE précise que l'ensemble des modifications de RCP sont adressées tous les quinze jours à l'ensemble des éditeurs de bases de données.

Thierry VIAL propose, face à ces situations préoccupantes, de trouver de nouveaux moyens de communication plus percutants à destination des professionnels de santé qui sont débordés et qui reçoivent un grand nombre d'informations.

Catherine SGRO considère que les patients vont être de plus en plus responsabilisés dans la prise en charge de leur traitement. Elle propose pour le risque d'ulcération qui affecte principalement les patients âgés, de mettre en place une politique de pédagogie de l'effet indésirable.

Concernant la notice, Thierry VIAL suggère de mettre l'information relative à un effet indésirable important dans un encadré. Il propose également d'ajouter une alerte sur cet effet indésirable lorsque le professionnel consulte le logiciel d'aide à la prescription. Il propose qu'un triangle noir soit ajouté sur la boîte.

Hélène BERRU-GAILLARD rajoute que ces alertes pourraient être également ajoutées dans les logiciels d'aide à la dispensation.

Lotfi BOUDALI répond qu'une telle disposition réglementaire ne peut être prise par l'agence.

S'agissant du plan de gestion des risques, l'évaluateur de l'ANSM précise que le laboratoire a proposé de diffuser l'information *via la* visite médicale par le biais de questionnaires de mesure d'impact.

Thierry VIAL s'étonne de ce que le laboratoire n'ait pas proposé cette mesure plus tôt.

Michel DOUSTEYSSIER considère que l'ajout d'une alerte dans un logiciel de prescription diminuerait davantage l'ergonomie de cet outil. Il s'étonne, par ailleurs, que des cardiologues ne soient pas informés des effets indésirables du Nicorandil alors que la revue *Prescrire* inscrit ce traitement dans sa liste des médicaments dangereux depuis deux ans au moins. Il ne voit donc pas comment l'agence pourrait faire mieux.

Pierre AMBROSI propose de formaliser l'ensemble des remarques de la façon suivante : la commission demande le renforcement de l'information sur les risques d'ulcération liés au Nicorandil auprès des professionnels de santé et des patients.

Sophie GAUTIER fait remarquer que cette formulation donne à penser que la commission est favorable à un bénéfice/risque positif.

Pierre AMBROSI répond que la commission reviendra sur ce point ultérieurement.

Catherine SGRO juge préférable de commencer par cette question, car les autres questions découlent de cet avis positif ou négatif.

Pierre AMBROSI précise qu'il serait dommage, pour les patients, d'attendre la réévaluation du bénéfice/risque par l'Europe pour obtenir une meilleure information. Il suggère d'ajouter la phrase suivante : « *la commission souhaite une évaluation de l'impact de cette information* ».

Michel DOUSTEYSSIER estime que les infirmières sont également concernées par cette information compte tenu de l'âge des patients. Elles peuvent donc dépister des ulcérations lors des pansements.

Claire GUY ajoute que les patients en maison de retraite ne seront pas en état de signaler des débuts d'ulcération ou d'être informés. Les infirmières s'en chargeront.

Pierre AMBROSI propose la formulation suivante : « *la commission demande le renforcement de l'information sur les risques liés au Nicorandil auprès des professionnels de santé et des patients* » et « *la commission souhaite une évaluation de l'impact de cette information* ».

Sophie GAUTIER rappelle que ce type d'information ne produit pas les effets escomptés. Elle préférerait donc que les efforts déployés pour cette information soient consacrés à une autre action.

Mahmoud ZUREIK ne partage pas ce point de vue. Il précise qu'à la suite de chaque point d'information ou mise en garde, des modifications d'utilisation et de consommation sont observées. Une information peut donc être utile. En outre, l'impact de cette information sera évalué.

Sophie GAUTIER souligne que la pilule constitue un exemple en la matière. Cependant, un tel résultat nécessite une action d'envergure.

Mahmoud ZUREIK signale que la consommation de Motilium a baissé de 20 % en un mois.

Sophie GAUTIER objecte que cette réduction est liée à la médiatisation du produit. Un résultat similaire ne pourra être obtenu avec le Nicorandil.

Mahmoud ZUREIK cite le cas du Pioglitazone dont la consommation a été réduite sans effet médiatique.

Lotfi BOUDALI indique qu'une nette baisse de la consommation du Vastarel et de ses génériques a été constatée suite à l'information diffusée. Il précise que le PGR prévoit de mesurer l'impact de l'information diffusée auprès des professionnels de santé en termes de volumes consommés.

Thierry VIAL insiste sur la nécessité de mesurer l'impact de l'information diffusée et il cite comme contre-exemple le buflomédil. Il estime que si l'information ne suffit pas à faire évoluer les prescriptions, il est nécessaire de réévaluer le rapport bénéfices-risques du médicament, voire d'envisager un retrait.

Lotfi BOUDALI confirme le suivi de l'utilisation du médicament en termes de volume de vente suite à des mises en garde de sécurité et de modifications d'indication. De plus la mesure d'impact de l'information est prévue dans le PGR.

Claire GUY suppose qu'en cas de restriction de l'indication, les ventes chuteront. Cela ne signifie pas, pour autant, que l'information sur le risque a été diffusée. Elle doute donc que le suivi des chiffres de vente soit suffisant.

Lotfi BOUDALI précise que le PGR prévoit des mesures d'impact de l'information auprès des professionnels de santé.

Mahmoud ZUREIK souligne que la baisse des ventes n'est pas un objectif en soi. Le plus important est d'aboutir à une meilleure utilisation du médicament.

Catherine SGRO demande qui finance les études d'impact et les campagnes d'information.

Lotfi BOUDALI répond qu'elles sont prises en charge par les laboratoires.

Catherine SGRO souhaite savoir si les fabricants de génériques participent également à ce financement.

Lotfi BOUDALI le confirme.

Pierre AMBROSI propose de discuter de la restriction d'indication du nicorandil à la seconde intention. Il estime que pour un médicament dont un bénéfice fonctionnel est attendu, une bonne tolérance est nécessaire. Si les effets indésirables graves sont fréquents, le rapport bénéfice/risque devient très discutable compte tenu de l'absence d'impact sur la mortalité et la prévention des accidents cardiovasculaires majeurs. L'utilisation d'un médicament avec des effets indésirables fréquents devrait donc être très largement restreinte sachant que des alternatives moins dangereuses existent (Procoralan, dérivés nitrés...).

Compte tenu de son expérience, Patrick CARLIER a le sentiment que cette position fait état d'une pratique déjà existante. Il juge donc légitime de l'officialiser.

Michel DOUSTEYSSIER s'étonne que le nicorandil soit à la fois prescrit en seconde intention et en association, car ce traitement devrait être utilisé en cas d'intolérance aux autres traitements de première intention. Dans ce cas de figure, il ne peut plus être prescrit en association. La mention du RCP doit donc être modifiée.

Pierre AMBROSI répond qu'en pratique, ce médicament est souvent en association avec un anti-calcique ou un bêtabloquant.

JEAN LAFOND a le sentiment que les effets indésirables et la restriction d'indication à une seconde intention qui devient presque exceptionnelle conduiront à la suppression du Nicorandil.

HÉLÈNE BERRUE GAILLARD partage la position de Monsieur Patrick CARLIER.

Catherine SGRO s'interroge sur la restriction d'indication en seconde intention et l'association avec un autre médicament anti-ischémique. Elle souhaite savoir si Nicorandil sera prescrit en remplacement des traitements de première intention ou en association à ces traitements lorsqu'ils n'auront pas été efficaces en première ligne.

Pierre AMBROSI convient de la difficulté de préciser les modalités de restriction de l'utilisation du Nicorandil d'autant plus que la littérature n'est pas très convaincante sur les associations d'anti-ischémiques. Il explique qu'un grand nombre d'études peinent à démontrer une supériorité de l'association sur la monothérapie.

Thierry VIAL souhaite revoir l'indication proposée au regard de celle actuelle.

Lotfi BOUDALI précise que l'indication actuelle est « Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux. » et celle proposée « traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine (angor) stable insuffisamment contrôlés ou présentant une intolérance aux traitements antiangineux de première intention ». L'indication proposée fait apparaître Nicorandil comme une alternative en cas d'échec des traitements de première intention.

Sophie GAUTIER comprend que le Nicorandil est utilisé à la place des traitements de première intention en cas d'intolérance. Elle relève que le nicorandil est un traitement symptomatique et s'interroge sur son efficacité en seconde intention face aux bêtabloquants ou aux anticalciques.

Lotfi BOUDALI précise que les bêtabloquants ont fait leur preuve en termes de prévention cardiovasculaire.

Michel DOUSTEYSSIER souhaite que les raisons d'associer le Nicorandil aux autres traitements soient clarifiées dans le RCP.

Catherine SGRO suggère de remplacer le libellé en rubrique 4.2 du RCP « Le nicorandil est généralement utilisé en association à d'autres antiangineux » par la mention « Le Nicorandil peut être utilisé en association avec d'autres traitements anti-angineux ». Elle estime que ce libellé serait plus clair pour le prescripteur. Nicorandil pourrait ainsi remplacer une thérapeutique en seconde intention ou être prescrit en association avec un autre anti-angineux si celui-ci se révèle insuffisant.

Pierre AMBROSI s'enquiert de l'avis de la commission sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Nicorandil.

Thierry VIAL rappelle que cette décision devra être prise au niveau de l'Europe. Il considère, par ailleurs, que l'effet indésirable constaté peut être contrôlé par une bonne information et un arrêt rapide du traitement. En outre, le bénéfice de ce traitement n'est pas négligeable sur le plan symptomatique. Par conséquent, il estime que les arguments sont insuffisants pour remettre en cause le rapport bénéfice/risque.

Selon Jean LAFOND, la discussion qui vient d'avoir lieu conduit logiquement à cette démarche de réévaluation.

Pierre AMBROSI suggère de formuler ce troisième avis de la façon suivante : « *la commission demande, en cas d'échec des mesures d'information, que le rapport bénéfice/risque soit réévalué* ».

Cette formulation ne suscite pas d'opposition de la commission.

Thierry VIAL fait observer que Claire GUY a attiré l'attention de la commission sur les diverticuloses. Or il constate que dans le RCP, la diverticulose apparaît dans les précautions d'emplois. Il propose de l'intégrer dans les contre-indications.

Claire GUY indique qu'un RCP en cours de préparation comprend le risque de diverticulose en contre-indication.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'identification des populations à risque notamment ceux atteints d'une diverticulose sera revue dans le cadre de la procédure d'harmonisation des RCP.

Loïc DE CALAN signale que 50 % de la population a une diverticulose après 50 ans. 20 % des personnes concernées sont symptomatiques et développent des complications. Cependant, les fistules colo-vaginales ou colo-vésicales n'ont touché que quatre personnes sur des millions d'autres atteintes d'une diverticulose symptomatique. La plus grande prudence s'impose donc.

Claire GUY précise que les deux études cas témoins réalisés montrent que chez les patients ayant une diverticulose colique compliquée, ceux traités avec Nicorandil sont plus nombreux. Le Nicorandil constitue donc un facteur de risque. Il est, par conséquent, proposé de contre-indiquer ce traitement chez les patients atteints d'une diverticulose symptomatique (poussée de sigmoïdes diverticulaires, diverticulite, fistule, etc.)

Claire GUY quitte la séance

Pierre AMBROSI remercie Madame GUY pour la clarté des informations communiquées. Il propose de passer au vote. Il rappelle la re-formulation du premier avis : « *la commission demande le renforcement de l'information sur les effets indésirables de Nicorandil auprès des professionnels de santé et des patients avec évaluation de l'impact de cette information* ».

- Avis favorables : 12
- Avis défavorable : 0
- Abstention : 0

Cette première proposition d'avis est approuvée à l'unanimité des membres présents.

Pierre AMBROSI soumet au vote le deuxième avis concernant le libellé du RCP proposé par l'ANSM. Ce libellé est modifié comme suit : « *le Nicorandil peut être utilisé en association avec d'autres anti-angineux* ».

- Avis favorables : 12
- Avis défavorable : 0
- Abstention : 0

Cette deuxième proposition est adoptée à l'unanimité des membres présents.

Pierre AMBROSI soumet au vote le troisième avis : « *la commission souhaite qu'en cas d'échec des mesures d'information, le rapport bénéfice/risque du Nicorandil soit réévalué* ».

- Avis favorables : 12
- Avis défavorable : 0
- Abstention : 0

Cette troisième proposition est approuvée à l'unanimité des membres présents.

3.2 Document de synthèse sur les anticoagulants/Etat des lieux et surveillance

Lotfi BOUDALI indique qu'un premier document a été mis en ligne en juillet 2012. Ce rapport thématique a été mis à jour, en intégrant notamment les nouvelles données d'utilisation et de sécurité d'emploi des anticoagulants. De nouveaux items ont également été développés.

Ce document de synthèse s'inscrit dans le plan d'action de l'Agence sur les anticoagulants oraux directs (AOD ou NACO). En septembre dernier, la commission avait fait part de la complexité de

l'information des RCP de ces nouveaux médicaments. Il avait été proposé de préparer des éléments de clarté dans la mise à jour de ce document. Il faut noter que ce document n'est pas un référentiel de pratique clinique. Il cite les principaux anticoagulants utilisés et les risques liés à leur utilisation. Ces médicaments sont incontournables dans la pratique clinique, mais comportent un risque hémorragique lié à leur mode d'action, d'où la nécessité de bien connaître et prendre en compte les mesures de minimisation de ce risque. Une partie dédiée aux modalités d'initiation et de suivi d'un traitement anticoagulant a été ajoutée.

De plus, le rapport bénéfice/risque de ces médicaments est bien établi et documenté par des données cliniques robustes. Ces traitements sont administrés à de très larges populations, avec souvent de nombreuses co-morbidités, polyopathologies et des traitements concomitants associés. Le risque hémorragique est élevé et peut être majoré dans certaines situations. Des plans de minimisation de risque sont mis en place pour les anti-anticoagulants les plus récents et révisés régulièrement.

Le document insiste également sur la nouvelle classe d'anticoagulants oraux directs qui est disponible depuis 2008. Ces médicaments font l'objet d'une surveillance renforcée.

La Commission est invitée à formuler ses remarques sur la qualité du document (lisibilité, exhaustivité, autres commentaires) et à faire part de mesures complémentaires requises (documents spécifiques tels que des guides d'utilisation).

Pascale LAINE CESSAC précise avoir reçu le document de manière tardive. Elle estime que ces informations reprennent beaucoup les RCP et rendent le document peu lisible. De son point de vue, tous ces détails ne peuvent être mémorisés et sèment la confusion dans l'esprit des prescripteurs. Elle propose donc d'uniformiser certaines recommandations. Concernant les données de sécurité des essais cliniques, elle s'étonne de voir des incidences d'évènements hémorragiques différentes chez les patients sous warfarine selon les études.

S'agissant des sources utilisées pour la rédaction du document, Lotfi BOUDALI explique que l'Agence s'est strictement conformée aux recommandations de l'AMM. Concernant les résultats des études qui font apparaître des taux de saignement différents, il souligne qu'il ne faut, en aucun cas, les considérer comme des éléments de comparaison qui permettraient de privilégier un anticoagulant oral direct (AOD) plutôt qu'un autre, en l'absence d'études cliniques. Il précise que ce point sera clairement signalé.

Mahmoud ZUREIK ajoute que la population (âge, co-morbidité) est différente d'un essai à l'autre, ce qui explique les différences de taux d'accidents hémorragiques sous Warfarine.

Pierre AMBROSI indique que certains points nouveaux figurant dans le document méritent discussion.

Thierry VIAL s'enquiert des destinataires de ce document et des modalités de diffusion. Il demande si la Commission doit émettre un avis sur l'ensemble du document ou sur une synthèse qui en serait extraite. Enfin, il souhaite avoir des précisions sur la dernière partie du document (rubrique « vous et votre nouveau traitement anticoagulant » Eliquis, Pradaxa, Xarelto) notamment sur le mode de diffusion.

Lotfi BOUDALI indique que ce document sera mis en ligne dans son intégralité sur le site de l'Agence. Il est destiné aux professionnels de santé et répond à une forte attente de ces derniers. Il précise que ce rapport ne peut faire l'objet d'une synthèse, car c'est déjà une synthèse d'autres documents et rapports. S'agissant des nouveaux anticoagulants oraux, des cartes « patients » sont prévues dans le cadre du PGR. La société européenne de rythmologie (EHRA) rattachée à l'association européenne de cardiologie (ESC), a publié un guide d'utilisation de ces médicaments et a proposé un carnet « patient ». L'Agence a cité le recours à un carnet « patient » dans les préconisations de bon usage. La Société Française de Cardiologie pourrait travailler sur ce carnet.

Catherine SGRO demande s'il est envisageable de mettre en place un carnet d'anticoagulation du patient. De plus, elle estime que ce rapport constitue une base d'informations très intéressante sur les anticoagulants. Elle a le sentiment que le titre de ce document est un peu réducteur par rapport à l'information apportée qui est considérable.

Lotfi BOUDALI indique le premier objectif pourrait être d'avoir un carnet d'anticoagulation orale. En effet, pour les anti-vitamines K (AVK), les préconisations en termes de régime et de contrôle sont différentes. Concernant les AOD, les heures de prise de ces médicaments doivent être bien respectées et notées, pour aider à la décision en cas de suspicion de surdosage ou de geste invasif. Il confirme l'intérêt de disposer du parcours de traitement anticoagulant pour les patients éligibles à une anticoagulation pour une durée indéterminée. S'agissant du titre du document, il indique que l'objectif de ce rapport est de compiler l'ensemble des données d'utilisation, de surveillance et les différentes recommandations des AMM, et de les synthétiser.

Mahmoud ZUREIK juge la remarque de Catherine SGRO pertinente. Il propose d'intituler le rapport comme suit : « *les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse, et surveillance* ».

Sophie GAUTIER demande si l'agence est habilitée à élaborer des référentiels.

Lotfi BOUDALI rappelle que le rapport est une synthèse des données de surveillance et des recommandations d'utilisation de l'AMM. L'agence n'a donc pas outrepassé son rôle. Il sera précisé dans l'introduction que ce document n'est pas un référentiel.

Pierre AMBROSI souligne que la recommandation de la page 31 « A noter qu'un traitement par anticoagulant efficace et bien toléré ne doit pas être remplacé par un autre anticoagulant. » ne figure pas dans l'AMM et semble difficilement applicable.

Lotfi BOUDALI rappelle que cette préconisation figurait dans un point d'information sur les anticoagulants de 2012, car l'ANSM anticipait de nombreuses modifications de traitement. Elle s'inscrivait donc dans une règle de bon usage du médicament. Elle a été reprise par la HAS dans sa fiche relative au bon usage des nouveaux anticoagulants. Il propose de formuler cette recommandation différemment en ajoutant « *sauf contrainte de disponibilité ou justification clinique* ».

Mahmoud ZUREIK suggère plutôt de s'en tenir à la formulation suivante : « *un traitement par anticoagulant efficace et bien toléré ne doit, généralement, pas être remplacé* ».

Pierre AMBROSI estime que cette formulation doit évoluer, car elle ne collera pas à la pratique.

Jean LAFOND partage les remarques formulées sur la nature, la dénomination et l'objectif du document. Il s'enquiert de l'état d'avancement des études sur les antidotes pour les NACO.

Michel DOUSTEYSSIER juge le rapport complet et intéressant en tant que prescripteur. Cependant, une mise en garde, en préambule, s'impose.

Patrick CARLIER estime qu'une version simplifiée serait la bienvenue.

Pierre AMBROSI souligne que la Commission peut recommander la mise en exergue des principaux messages à l'intention des prescripteurs.

Lotfi BOUDALI indique que des messages clés sur le contenu du document apparaîtront en préambule.

Loïc DE CALAN juge ce document bien conçu. Il estime également que l'objectif de ce document doit être précisé. En matière d'anticoagulants en chirurgie, il précise que la HAS propose une version longue et courte (sans les références bibliographiques) de ses recommandations.

Lotfi BOUDALI rappelle que les sources du rapport sont les données de l'AMM et de la surveillance. Il ne s'agit donc pas d'un document comparable aux recommandations de la HAS.

S'agissant de l'antagonisation, Il indique qu'une étude de phase III est initiée pour le dabigatran. Concernant les tests biologiques qui sont disponibles dans les grands centres hospitaliers, l'ANSM a signifié à l'Europe l'importance de disposer de recommandations suffisamment claires sur leur interprétation afin d'éviter des conduites à risque. Des propositions sont formulées par des sociétés savantes médicales, mais elles ne sont pas basées sur des études cliniques solides. Le RCP donne également des indications, mais elles sont insuffisantes pour aboutir à des recommandations claires sur la conduite à tenir.

Jean LAFOND demande si un carnet de suivi est disponible.

Lotfi BOUDALI répond qu'un tel support n'est pas envisagé.

Pascale LAINE CESSAC précise qu'il y a une très grande variabilité individuelle et qu'il n'y a pas de critère objectif pour mettre en évidence les interactions médicamenteuses ou un mésusage.

Pierre AMBROSI propose de recentrer le débat sur la philosophie générale du document. Il suggère de formuler la recommandation de la page 31 comme suit : « *un traitement anticoagulant efficace et bien toléré ne devrait pas être remplacé par un autre anticoagulant sans raison médicale ou de disponibilité* ».

Catherine SGRO estime que des fiches techniques en annexe seraient très utiles pour les professionnels de santé.

Loïc DE CALAN signale que ce type de fiches existe dans le site de la HAS.

Pascale LAINE CESSAC quitte la séance

Pierre AMBROSI invite les membres de la commission à formuler leur avis. Il note que la commission souhaite la réalisation d'un document contenant les principaux messages du rapport.

Loïc DE CALAN rappelle que le rapport est un état des lieux et non une recommandation pour la pratique clinique.

Pierre AMBROSI soumet au vote l'avis suivant : « *la commission souhaite la mise en place de mesures complémentaires notamment la réalisation d'un document plus court, non référentiel, ayant valeur de guide d'utilisation* ».

- Avis favorables : 10
- Avis défavorable : 0
- Abstentions : 2 (Michel DOUSTEYSSIER et Jean LAFOND)

Cette proposition est adoptée.

Michel DOUSTEYSSIER juge le document lisible et exhaustif. Il doute de l'utilité d'un document de synthèse qui ne serait pas un référentiel.

Jean LAFOND souhaite des réponses aux questions des interactions, de mésusage et surtout d'antidotes.

Pierre AMBROSI remercie l'équipe de l'Agence pour le travail considérable qui a été accompli.

3.3 Gardasil (Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16,18] [recombinant, adsorbé])

Ce dossier est présenté par Dominique LABBE et le Dr Françoise HARAMBURU.

Dominique LABBE précise que la présentation porte sur la mise à jour des données de pharmacovigilance du vaccin Gardasil. La date de première commercialisation dans le monde de Gardasil est juin 2006. Il a obtenu une AMM européenne suivant la procédure centralisée en septembre 2006. Il a été commercialisé en France à partir de novembre 2006. L'admission au remboursement est intervenue en juillet 2007.

Ce vaccin est composé des protéines principales de structure de la capsid de quatre types de papillomavirus qui se présentent sous la forme de pseudo particules virales produites sur des cellules de levure par la technique de l'ADN recombinant.

Ce vaccin a une action prophylactique et non pas thérapeutique, car ces protéines de surface ne sont pas exprimées à la surface des cellules endothéliales infectées. Les indications de l'AMM prévoient

une utilisation à partir de l'âge de neuf ans pour la prévention des lésions génitales précancéreuses [col de l'utérus, vulve et vagin] et du cancer du col de l'utérus dû à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains notamment les types 16 et 18 qui sont responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus et de 90 % des verrues génitales.

Dominique LABBE souligne que la présentation a pour objet de donner une vision globale et actualisée de l'ensemble des mesures prises en termes de suivi. Elle indique que le bénéfice n'est pas remis en cause. L'efficacité a été évaluée sur la prévention des lésions cervicales précancéreuses et sur des données d'immunogénicité. Les données de l'AMM sont confortées par des études indépendantes qui s'appuient sur le recul obtenu depuis la mise sur le marché. Elles mettent en évidence une diminution de la prévalence des infections HPV dans les frottis cervicaux.

Ce vaccin a fait l'objet d'un plan de gestion de risque (PGR), comme c'est le cas pour tous les médicaments autorisés depuis 2005 et contenant une nouvelle substance active. Il fait donc l'objet d'une pharmacovigilance renforcée avec des objectifs ciblés sur :

- la surveillance des cas d'exposition durant une grossesse ;
- la surveillance de l'émergence d'autres souches oncogènes ;
- l'efficacité à long terme et l'immunogénicité ;
- la surveillance des maladies auto-immunes ;
- la détection de signaux d'événements indésirables nouveaux.

3.3.1 Mise à jour des données de surveillance

Françoise HARAMBURU indique qu'en février, une mise au point a été effectuée sur la septième année de suivi depuis la commercialisation en France avec un focus sur les maladies auto-immunes et les effets neurologiques à la demande de plusieurs centres de pharmacovigilance.

Au cours de la dernière année [de septembre 2012 à septembre 2013], 188 cas, dont 52 graves ont été notifiés. Depuis la commercialisation, 2 092 cas médicalement confirmés, dont 503 [24 %] graves ont été notifiés. Les effets neurologiques représentent la majeure partie des cas graves [35 %]. En ce qui concerne les maladies auto-immunes, 15 cas ont été notifiés au cours de la septième année, dont 5 très succinctement décrits. Depuis la commercialisation, 127 cas d'affections auto-immunes ont été comptabilisés dont 50 affections démyélinisantes, centrales ou périphériques.

Depuis la commercialisation, 443 cas avec un effet principal neurologique ont été notifiés. ; Le nombre de cas avec au moins un effet indésirable neurologique est de 725, dont 212 graves. Parmi l'ensemble des effets neurologiques, les plus fréquents sont les céphalées et les syncopes. Parmi les effets neurologiques graves, les plus fréquents sont les syncopes et les affections démyélinisantes.

Les résultats de plusieurs études, dont certaines demandées dans le cadre de PGR (européen, français et aux Etats-Unis), sont désormais disponibles.

Une étude cas-témoin sur les maladies auto-immunes demandée par la France a été intégrée dans le PGR européen. Aucune différence n'a été trouvée (mais avec une puissance insuffisante pour conclure pour chaque maladie). Aux Etats-Unis, une étude a porté sur 16 maladies auto-immunes. Aucune différence significative n'a été identifiée sauf pour la thyroïdite de Hashimoto, mais une augmentation du risque a été écartée après retour au dossier médical.

Dans le PGR français, l'agence a demandé une analyse de cohorte de jeunes filles nées entre 1983 et 1996 à partir de la base de données SNIIRAM de l'assurance maladie portant sur les maladies auto-immunes. Cette étude a été réalisée en prenant en compte les mises en affection de longue durée pour maladie auto-immune et n'a pas montré de différence significative entre les jeunes femmes vaccinées et les non vaccinées.

Aux Etats-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention ont réalisé une analyse séquentielle sur un peu plus de 600 000 vaccinations. Aucune différence significative n'a été trouvée. Une augmentation du risque de thromboses veineuses a été signalée, mais celle-ci n'a pas été confirmée après retour au dossier médical. Une autre étude a été réalisée à la demande de la Food and Drug Administration sur les hospitalisations et consultations après vaccination [346 092 doses]. Elle a

conclu à l'augmentation du risque de syncope le jour de la vaccination et à des infections cutanées dont certaines sont des réactions au point d'injection, dans les deux semaines après la vaccination.

Les agences suédoises et danoises se sont associées pour réaliser une étude sur l'ensemble des jeunes filles âgées de 12 à 17 ans : 296 826 ont été vaccinées. Ces études portent sur 23 maladies auto-immunes, 5 maladies neurologiques et les thromboses veineuses, et n'ont pas identifié de différence significative.

Aux Etats-Unis et en Australie, la vaccination a été étendue aux garçons depuis 2009 et 2013, respectivement. Le profil de sécurité est comparable à celui observé chez les filles.

En ce qui concerne la grossesse, le centre de pharmacovigilance de Lyon n'a pas relevé d'anomalies particulières.

Dominique LABBE indique que le plan d'action de l'ANSM est en partie indissociable des actions menées au niveau de l'European Medicines Agency. S'agissant de la surveillance nationale, le suivi de pharmacovigilance renforcé est maintenu. Le Pôle Epidémiologie de l'ANSM lancera une étude pharmaco-épidémiologique sur le SNIIRAM et le PMSI à partir des données actualisées en 2014.

Pierre AMBROSI se dit impressionné par le corpus de données sur le vaccin Gardasil II précise que l'avis de la Commission de Transparence, émet un certain nombre de réserves sur les effets potentiellement néfastes susceptibles d'être induits par la vaccination [diminution du recours au dépistage, décalage de l'incidence du cancer du col de l'utérus à un âge plus avancé, etc.] et précise que l'efficacité sur la prévention du cancer du col ne pourra être établie que dans de nombreuses années.

Thierry VIAL aimerait connaître les objectifs de cette surveillance compte tenu du volume de données disponibles. Il précise que les études épidémiologiques ne permettront pas de conclure à l'absence de risque chez un individu donné. Il ne juge donc pas pertinent de proposer, à nouveau, un suivi renforcé de pharmacovigilance. Par ailleurs, il s'étonne que le RCP fasse état du syndrome de Guillain-Barré et non des autres maladies auto-immunes notamment la sclérose en plaques.

Dominique LABBE répond que des demandes de l'opinion publique et des plaintes justifient le maintien d'un suivi renforcé par l'agence.

Mahmoud ZUREIK rappelle qu'à l'heure actuelle, le bénéfice du vaccin est potentiel et n'est pas encore démontré. Un suivi renforcé est donc justifié pour des questions de sécurité. L'agence se doit également d'effectuer un suivi pour les personnes ayant déposé plainte. Il précise qu'une étude épidémiologique préliminaire a été menée et a été non conclusive. Les nouvelles études épidémiologiques vont s'appuyer sur plus de données et plus de recul.

Thierry VIAL indique que le cas du Gardasil lui rappelle celui du vaccin contre l'hépatite B qui fait l'objet d'une surveillance renforcée depuis des années. Il estime que ce suivi a été mis en place uniquement pour des raisons politiques et médiatiques, car il ne présente aucun intérêt sur le plan scientifique.

Mahmoud ZUREIK considère que des raisons scientifiques justifient le maintien de ce suivi renforcé, notamment l'absence de données consolidées sur le dépistage. Les études sur les maladies auto-immunes méritent également d'être renforcées.

Thierry VIAL souhaite savoir ce qu'il adviendra si une étude montre la présence d'un sur-risque.

Mahmoud ZUREIK précise que cet élément sera pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Aujourd'hui, ce rapport bénéfice/risque au niveau individuel reste positif. Il souligne qu'une meilleure connaissance des effets indésirables est toujours importante.

Thierry VIAL n'en disconvient pas, mais doute de la pertinence d'une surveillance renforcée.

Mahmoud ZUREIK précise qu'un dépôt d'extension d'indication est prévu. La population-cible va donc s'élargir et la surveillance renforcée est d'autant plus nécessaire.

Sophie GAUTIER considère également que l'énergie dépensée sur ce suivi renforcé mériterait d'être consacrée à d'autres sujets. Elle estime qu'il faut veiller à ne pas faire de ce dossier un nouveau dossier vaccin hépatite B. Elle demande si les autres pays sont aussi frileux que la France en matière de surveillance du vaccin Gardasil.

Jean LAFOND indique que de nombreux messages, pas forcément fondés, sont diffusés et qu'il est nécessaire qu'une information sur le bénéfice par rapport au risque soit également mise en place. Une information renforcée s'impose donc.

Thierry VIAL souhaite connaître la population-cible qui est censée bénéficier du vaccin en France et le taux de couverture vaccinale idéal.

Mahmoud ZUREIK répond qu'en 2008-2009, la couverture vaccinale n'était que de 20 %. À présent, elle doit s'établir entre 10 et 20 %. L'objectif en termes de population-cible est donc loin d'être atteint.

Françoise HARAMBURU ajoute que, parmi les cas d'effets indésirables notifiés, la moyenne d'âge a diminué. Il s'agit maintenant majoritairement d'adolescentes. Elle précise que le taux de couverture vaccinal idéal devrait être de 60 % (objectifs du Plan cancer). Il est actuellement inférieur à 30 %.

Michel DOUSTEYSSIER fait observer qu'il rencontre beaucoup de difficultés pour vacciner des adolescents avec le Gardasil et le vaccin contre l'hépatite B.

Véronique MICHOT fait remarquer, en s'appuyant sur sa patientèle, que 15 % des jeunes filles qu'elle suit sont vaccinées, mais elles le sont à 14 ans et non plus à 16 et 17 ans comme c'était le cas il y a six ans.

Loïc DE CALAN souligne qu'un puissant lobby anti-vaccination existe en France pour diverses raisons, ce qu'il déplore en tant que praticien. Il constate que le recul concernant l'utilisation de ce vaccin est faible.

Pierre AMBROSI a le sentiment que de nombreux efforts ont été déployés pour disposer de données de sécurité sur ce vaccin. La commission attend donc, avec beaucoup d'intérêt, le suivi à long terme des données d'efficacité.

Françoise HARAMBURU ajoute que les questionnements sur Gardasil dépassent la France et touchent d'autres pays.

Thierry VIAL souligne que c'est un problème de judiciarisation. Le mécanisme des maladies auto-immunes n'est pas connu et le lien de causalité difficilement réfutable.

Jean LAFOND conclut que les associations de patients n'hésitent pas à conseiller les jeunes filles à se faire vacciner.

La séance est levée à 16 heures 30.