

Numero unique de document : GT27201303

Date document : 25/06/2013

Direction de la Surveillance

Pôle : Epidémiologie des produits de santé

Personne en charge : Dr Mahmoud Zureik

Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé GT27201301

Séance Vendredi 12 avril 2013 de 10h00 à 17h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Guillaume AVENIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eric BRANGER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre DUCIMETIERE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alexis ELBAZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Agnès FOURNIER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine HILL	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emmanuel LAGARDE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florence MENEGAUX	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine PARIENTE	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Vanessa PAULY	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine QUANTIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Virginie RINGA	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Agnès SOMMET	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Stéphane TELLEZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascale TUBERT-BITTER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile BILLIONNET	CNAMTS – Invité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pierre-Olivier BLOTIERE	CNAMTS – Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christophe CHAIGNOT	CNAMTS – Invité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie DALICHAMPT	CNAMTS – Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Géric MAURA	CNAMTS – Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Myriam MEZZAROBBA	CNAMTS – Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anke NEUMANN-CHEBBAH	CNAMTS – Invité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Philippe RICORDEAU	CNAMTS – Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain WEILL	CNAMTS – Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kim BOUILLON	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cédric COLLIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Magali LEMAITRE	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sara MIRANDA	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christel SAUSSIER	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Hélène SEM	Assistante pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aurore TRICOTEL	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mahmoud ZUREIK	Chef de pôle EPS / Pdt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emmanuel OGER	Vacataire pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascale MAISONNEUVE	Directrice Infhép	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alban DHANANI	Directeur adjoint Infhép	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Névithida LE BONHEUR	Evaluateur Infhép	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
1.	Introduction				
1.1	Présentation des membres du groupe (10h00)		Pour information		
1.2	Présentation de la nouvelle organisation de l'Agence (10h45)		Pour information		
1.3	Présentation du pôle « Epidémiologie des produits de santé » : missions, composition et programme de travail (11h00)		Pour information		
1.4	Groupe de travail « Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé » : modalités de fonctionnement (11h45)		Pour information		
1.5	Collaboration avec la CNAMTS et présentation du système SNIIRAM (12h30)		Pour information		
1.6	Annonce des conflits d'intérêts		Pour information		
2.	Dossiers produits – Substances (Europe)				
2.1	Soriatane® (acitrétine) : Etude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et délivrance (14h00)	FR	Pour discussion	NON	NON
3.	Dossiers thématiques				
3.1	Contraceptifs oraux combinés : Présentation du programme d'études épidémiologiques (15h30)	AT / FR / ML	Pour information	NON	NON
3.2	Sécurité d'emploi des biothérapies utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques (14h30)	ML / SM	Pour discussion	NON	NON
4.	Tour de Table (16h00)				

Déroulement de la séance

1. INTRODUCTION	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	NA
Horaire de passage	10 :00 à 12 :30

Après présentation de chacun des membres du groupe, ont été présentés :

- la nouvelle organisation de l'Agence,
- les missions, la composition et le programme de travail du Pôle Epidémiologie des Produits de Santé,
- les modalités de fonctionnement du groupe de travail,
- la collaboration avec la CNAMTS et le SNIIRAM.

Il a été demandé par les membres ayant participé au précédent groupe de travail PGR-PEPI de faire un point sur certains dossiers précédemment évalués par le groupe (dont notamment benzodiazépines et démence, Champix® et suicides, pholcodine et risque anaphylactique...). Il a également été demandé de faire un retour d'information régulier sur l'état d'avancement des dossiers qui seront présentés en groupe.

2. Dossiers produits – Substances (Europe)

2.1 Soriatane® (acitrétine)	Etude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et délivrance
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Fanny RAGUIDEAU
Horaire de passage	14 :00 à 14 :30

Présentation de la problématique

L'acitrétine est un rétinoïde aromatique de synthèse de 2^{ème} génération indiqué pour les formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie, pour des dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (telles que les ichtyoses graves, certaines kératodermies palmoplantaires, la maladie de Darier, ...) et pour des formes sévères de lichen-plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'acitrétine est un puissant tératogène. Un minimum de 2 mois est nécessaire pour l'élimination complète de l'acitrétine et de son métabolite. Cependant, en présence d'alcool, l'acitrétine se métabolise en étrétinate, qui s'accumule dans les tissus adipeux et possède ainsi une longue demi-vie d'élimination, justifiant le délai de 2 ans retrouvé dans les recommandations de contraception.

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par l'acitrétine ne peut être envisagé que sous certaines conditions de prescription et de délivrance (CPD), renforcées en mars 2012 afin de les aligner avec celles en vigueur pour les autres rétinoïdes (isotrétinoïne et alitrétinoïne) comprenant notamment un Programme de Prévention des grossesses (opposable depuis le 1^{er} octobre 2012).

Ainsi la prescription est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse (hCG plasmatique), qui doit être réalisé tous les mois (tous les deux mois avant mars 2012), dans les 3 jours précédant la prescription. La patiente devra réaliser un test de grossesse 2 mois après l'arrêt du traitement puis régulièrement aux dates convenues avec le médecin pendant 2 ans suivant la prise de la dernière dose pour exclure une grossesse. La prescription doit s'accompagner d'une contraception efficace sans interruption qui devra être mise en place depuis au moins un mois avant le début du

traitement, tout au long de celui-ci et pendant les 2 ans suivant son arrêt.

Le programme de prévention des grossesses, en vigueur depuis octobre 2012, comprend un carnet-patient de liaison entre les différents intervenants : la patiente, le médecin et le pharmacien. Ainsi, avant la première prescription le médecin doit recueillir l'accord de soins et de contraception écrit et signé par la patiente et lui remettre le carnet-patient complété mentionnant notamment la mise en place d'une contraception, et la date et le résultat du test de grossesse. La patiente doit présenter son carnet-patient à chaque consultation et lors de chaque délivrance de médicament. La délivrance ne pourra se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires figurent dans le carnet-patient. La date de délivrance devra y être reportée par le pharmacien.

Afin de mesurer le niveau de suivi de ces recommandations, une étude de cohorte sur la base de données de l'Assurance Maladie à partir des données de remboursement des patientes en âge de procréer traitées par acitrétine a été mise en place.

La méthodologie de l'étude a été établit conjointement entre le département d'études en santé publique de la CNAMTS et le pôle épidémiologie des produits de santé de l'ANSM.

La méthodologie et les résultats ont été présentés par la CNAMTS.

L'objectif principal de l'étude était de décrire les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine d'une part en mesurant la fréquence des tests de grossesse à l'instauration, au cours du traitement et après l'arrêt et d'autre part en estimant le nombre de grossesses survenant au cours du traitement ou après l'arrêt.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : être une femme âgée de 15 à 49 ans à l'instauration du traitement entre 2007 et 2012 (absence de délivrance d'acitrétine dans les 12 mois glissant précédents), avoir au moins deux délivrances d'acitrétine ou une seule délivrance d'acitrétine et un autre élément en faveur d'un traitement de psoriasis/lichen plan.

Egalement afin d'éliminer les cas de changement d'identifiant dans le SNIIRAM, l'étude a été restreinte aux femmes ayant eu au moins une consommation de soin (quel que soit le type de soin) entre les mois M-7 et M-12 précédant la première délivrance d'acitrétine. De plus, les femmes ayant une stérilité avérée à l'inclusion ont été exclues.

Les tests de grossesse (beta-hCG plasmatique) ont été identifiés à partir des codes de la nomenclature des actes de la biologie médicale disponibles dans le SNIIRAM. Les grossesses ont été identifiées à partir des données d'hospitalisation du PMSI (diagnostic en lien avec une grossesse) et du SNIIRAM (actes médicaux d'interruption de grossesse et forfaits afférents à l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuses).

Les critères de fin de suivi ou de sortie de la cohorte ont été fixés à la première d'une des conditions suivantes

- le décès ;
- une intervention chirurgicale entraînant une stérilité de fait : hystérectomie ou ovariectomie ;
- âge de la patiente atteignant 50 ans ;
- absence de recours à tous soins depuis plus de six mois ;
- au plus tard deux ans après l'arrêt de l'acitrétine ;
- au 30 septembre 2012.

Ainsi 7 406 femmes de 15 à 49 ans ont été incluses dans l'étude, correspondant à 165 119 personnes-mois à risque de tératogénicité (pendant le traitement et après l'arrêt). L'âge moyen était de 39,5 ans (écart-type de 8,3 ans). 34% des femmes (2 535) n'avaient qu'une seule délivrance d'acitrétine sur la période étudiée.

Tests de grossesse

A l'instauration du traitement, 11% des femmes avaient réalisé un test de grossesse dans les 3 jours précédant la délivrance (conformément aux recommandations en vigueur avant mars 2012). La fréquence passait à 21% quand le délai de tolérance de réalisation du test était augmenté à 10 jours avant la délivrance jusque 3 jours après la délivrance. Le taux de réalisation du test de grossesse était peu différent entre les différentes classes d'âge, à l'exception des 45-49 ans qui avaient une fréquence de réalisation du test de grossesse de 14% (J-10 à J+3). Egalement, il n'y avait pas de fléchissement de la fréquence de réalisation des tests de grossesse pour les 3 derniers mois de l'année 2012, malgré la mise en place effective du programme de prévention des grossesses.

Au cours du traitement, 65% des femmes n'avaient aucun test de grossesse réalisé.

Pendant les 2 ans suivant l'arrêt du traitement, elles étaient 78 % à n'avoir réalisé aucun test de grossesse.

Grossesses

Durant la période de l'étude, 276 grossesses ont été identifiées dont 157 ayant conduit à un accouchement avec la naissance d'un enfant, 111 ayant nécessité une interruption (interruption médicale de grossesse, interruption volontaire de grossesse ou fausse couche spontanée) et 8 grossesses extra-utérines. Parmi les 276 grossesses, 159 étaient intervenues chez des patientes ayant eu une seule délivrance d'acitrétine remboursée par l'assurance maladie.

Le mauvais respect des conditions de prescription et de délivrance a suscité le questionnement des membres du groupe, notamment sur le niveau d'information des prescripteurs et sur les mesures supplémentaires à mettre en place. La restriction de prescription aux dermatologues ainsi que la mise en place d'un logiciel d'alerte au moment de la délivrance par le pharmacien ont été notamment discutés.

Le nombre important de femmes (34%) n'ayant eu qu'une délivrance d'acitrétine a également été soulevé par le groupe ; une prescription unique semblant peu probable dans le cadre de cette pathologie. Il a été indiqué que pour l'isotrétinoïne la prise d'un mois de traitement pour bénéficier d'une interruption de grossesse était connue. La population traitée par l'acitrétine est toutefois bien différente de celle traitée par l'isotrétinoïne.

Compte-tenu des propriétés pharmacologiques du médicament, il est jugé important de distinguer les résultats retrouvés dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement et après 2 mois d'arrêt.

La CNAMTS a précisé que l'étude n'a pas été conçue pour explorer les issues de grossesse de manière satisfaisante (le protocole, d'ailleurs, ne le prévoyait pas) : le chainage mère enfant sur le PMSI n'est opérationnel qu'à partir de 2011 et jusqu'à présent uniquement sur le public ce qui aurait conduit à ne travailler que sur un effectif très faible d'accouchements. Par ailleurs, le PMSI ne renseigne pas sur les malformations à l'origine des fausses couches ou associées à une mort in utéro. Il a toutefois été rappelé que le risque de tératogénicité était bien documenté par ailleurs et que les données disponibles montraient qu'il existait dans 30% des grossesses exposées.

Les données disponibles avec l'isotrétinoïne ont également été rappelées. Une étude d'impact visant à évaluer le programme de prévention des grossesses a montré que le carnet patient était utilisé dans 50% des cas.

La lettre de dermatologues publiée dans l'éditorial des Annales de Dermatologie condamnant les nouvelles modalités de délivrance de Soriatane[®] mises en place par l'ANSM a été évoquée.

La Direction Infhep* a indiqué qu'il était envisagé une communication auprès des prescripteurs et des pharmaciens, voire des patientes. Egalement, une réunion avec le laboratoire pour leur présenter les résultats de l'étude et s'assurer de l'accès du carnet patient est prévue.

Note post-réunion:

Les résultats de l'étude ont été présentés au laboratoire Arrow ainsi qu'au groupe de travail Médicaments de Dermatologie de l'ANSM. Une communication est prévue à la rentrée de septembre.

Le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a également été informé des résultats de l'étude et ils seront discutés à la réunion de septembre.

3. Dossiers thématiques

3.1 Contraceptifs oraux combinés	Présentation du programme d'études épidémiologiques
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Aurore TRICOTEL / Fanny RAGUIDEAU / Magali LEMAITRE
Horaire de passage	15 :30 à 16 :00

* Direction en charge en charge des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares

Présentation de la problématique

Après avoir rappelé les différentes étapes de l'évaluation européenne des contraceptifs oraux combinés (COC) depuis leur mise sur leur marché, avec notamment la mise en évidence d'un sur-risque de thrombose veineuse associé aux pilules de troisième génération (1995) et aux pilules de quatrième génération contenant de la drospirénone (2011), et après avoir resitué le contexte du débat autour de l'utilisation de ces produits, le plan d'actions de l'ANSM a été présenté. Celui-ci comprend notamment :

- le déclenchement d'une procédure d'arbitrage auprès des institutions communautaires, la France considérant que le rapport bénéfice/risque des COC de 3^{ème} et de 4^{ème} génération, des patchs et des implants vaginaux est négatif en première intention,
- une information des professionnels de santé et des patientes,
- un programme d'études épidémiologiques comprenant une estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux COC et une étude de cohorte menée sur les données du SNIIRAM,
- l'état des lieux et le suivi de l'utilisation des COC en France.

Les deux derniers points ont fait l'objet d'une présentation détaillée.

a. Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux COC en France entre 2000 et 2011

L'étude visait, par une approche pharmaco-épidémiologique, à estimer le nombre d'accidents thromboemboliques veineux (ATEV) attribuables aux COC, ainsi que la mortalité prématurée par embolie pulmonaire (létalité intra-hospitalière incluse) chez les femmes de 15 à 49 ans exposées entre 2000 et 2011 en France.

Pour ce faire, les données de ventes de COC déclarées à l'ANSM, les données de deux études transversales Inserm/Ined sur l'évolution des pratiques contraceptives et les données de recensement de l'Insee ont été combinées afin d'estimer le nombre de femmes exposées, par génération et par classe d'âge. Les données relatives au risque de base d'ATEV, à l'augmentation du risque d'ATEV liée aux COC et à la mortalité prématurée par embolie pulmonaire ont, quant à elles, été estimées à partir des données de la littérature. Enfin, les données de mortalité intra-hospitalière ont été obtenues à partir des données du PMSI.

Sur la période étudiée :

- Le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC était en moyenne de 2 529 : 778 cas attribuables à l'utilisation des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 1 751 cas attribuables à l'utilisation des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération. Le nombre de cas attribuables à l'utilisation d'un COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport à l'utilisation d'un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération était en moyenne de 1 167.
- L'estimation du nombre annuel de décès intra-hospitaliers immédiats par embolie pulmonaire attribuables à l'utilisation des COC varie entre 8 et 9 décès. Le nombre annuel de décès intra-hospitaliers attribuables à l'utilisation d'un COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération (par rapport à l'utilisation d'un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération) était estimé à 3.
- Le nombre médian annuel de décès prématurés à cinq ans suivant une embolie pulmonaire (incluant les décès intra-hospitaliers immédiats) attribuables à l'utilisation des COC était estimé à 20 (6 décès attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 14 décès attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération). Le nombre annuel de décès prématurés attribuables à l'utilisation d'un COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération (par rapport à l'utilisation d'un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération) était de 9.

Les limites de l'étude ont été présentées : exposition aux contraceptifs estroprogestatifs non oraux non prise en compte mortalité extra-hospitalière non explorée, et assimilation de l'augmentation du risque de base chez les utilisatrices de COC de 4^{ème} génération ne contenant pas de drospirénone à celle des COC contenant de la drospirénone.

Enfin, la validité des taux de base d'incidence retenus, ceux de l'étude danoise de Lidegaard (BMJ, 2011), a été contrôlée en appliquant ces taux à la population de femmes françaises de 15 à 49 ans sans pathologie tumorale ni grossesse et en les confrontant au nombre d'hospitalisations pour embolie pulmonaire survenant dans la population du même âge, obtenues à partir des données du PMSI-MCO (PMSI-Médecine Chirurgie Obstétrique). La nécessité d'actualiser les données des RCP (résumé des caractéristiques du produit) avec les données de l'étude danoise a été soulignée ; ces derniers sous-

évaluent actuellement le risque de base d'ATEV.

Pour conclure, compte-tenu du risque de complication d'ATEV en cas d'embolie pulmonaire potentiellement fatale et du nombre élevé de femmes exposées aux COC en France, avec plus de 4,3 millions de femmes exposées chaque jour en 2011, les conséquences d'une telle utilisation, en termes de cas d'ATEV et de décès associés, nécessitent d'être investiguées. Au total, chaque année, en moyenne 2 529 cas d'ATEV sont attribuables aux COC, correspondant à 20 décès prématurés dans les cinq ans suivant une embolie pulmonaire. L'utilisation de moyens alternatifs de contraception, la réduction de l'exposition aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération, la prise en compte des facteurs de risque avant toute prescription et la sensibilisation des femmes et des professionnels de santé au risque d'ATEV et aux signes associés devant amener à consulter pour une prise en charge précoce, sont autant de mesures qui pourraient permettre de réduire le nombre de cas d'ATEV et de décès associés.

b. Étude de cohorte sur le risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération remboursé à partir des données du SNIIRAM et du PMSI

Les grandes lignes du protocole d'étude en cours d'élaboration par la CNAMTS en collaboration avec l'ANSM ont été présentées par la CNAMTS.

L'objectif de cette étude sera de comparer les taux d'incidence d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et l'infarctus du myocarde entre les femmes exposées à un COC de 3^{ème} génération, celles exposées à un COC de 2^{ème} génération et celles non exposées à un COC.

Il est envisagé une étude de cohorte historique incluant toutes les femmes âgées de 15 à 49 ans résidant en France et ayant eu au moins un COC remboursé par l'assurance maladie entre le 1^{er} juillet 2010 et le 31 décembre 2011 (base SNIIRAM). Le groupe témoin serait constitué de femmes ayant eu un remboursement par l'assurance maladie d'un soin de toute nature entre le 1^{er} juillet 2010 et le 31 décembre 2011 (sans remboursement de COC ou progestatif). Les femmes ayant des antécédents de cancer, d'accident thromboembolique veineux ou artériel seront exclues.

Les événements d'intérêts seront identifiés, après chaînage avec le SNIIRAM, dans la base de données nationale du PMSI qui comprend des informations sur l'ensemble des hospitalisations sur le territoire français. Les variables de confusion à prendre en compte pour les ajustements dans l'analyse multivariée seront l'âge, le score de défavorisation sociale, la thrombophilie, le diabète, l'hypertension artérielle, les antécédents d'hospitalisation pour thrombose veineuse, le suivi par un gynécologue de ville.

Note post-réunion :

Le protocole d'étude a été finalisé. La constitution d'un groupe témoin non utilisateur de COC n'a finalement pas été retenue compte tenu de l'existence de COC non remboursés (3^{ème} et 4^{ème} génération) pour lesquels nous n'avons pas d'information sur les personnes concernées dans le SNIIRAM. Les résultats seront disponibles fin juin 2013 et présentés au groupe de travail du 9 juillet.

c. Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés et premières données concernant les autres contraceptifs (Décembre 2012-Février 2013)

Dans le cadre de son plan d'actions, l'ANSM publie régulièrement les nouvelles données disponibles sur l'évolution des pratiques liées à l'utilisation des COC en France.

Un premier état des lieux sur l'utilisation des COC et son évolution a été mis en ligne le 25 février sur le site internet de l'Agence. Les données présentées actualisent la partie 'Evolution de l'utilisation des COC' précédemment publiée. La période d'observation est étendue à trois mois, de décembre 2012 à février 2013, et les autres moyens de contraception ont aussi été considérés (préservatifs exclus).

Les données de suivi de vente exploitées sont issues du panel d'officines de la société Celtipharm et de la base anonyme du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOF). Les données de ventes hebdomadaires de COC et des autres contraceptifs, de décembre 2012 à février 2013, ont été confrontées aux données de ventes hebdomadaires de l'année précédente sur la même période (décembre 2011-février 2012).

Le suivi des ventes hebdomadaires de COC et des autres contraceptifs (préservatifs exclus), de décembre 2012 à février 2013, a permis d'observer :

- une diminution des ventes globales de contraceptifs (hors préservatifs) de 1% par rapport à la même période l'année précédente (décembre – février) et de 1,4% en février 2013 par rapport à février 2012 si l'anti-acnéique Diane 35 est pris en compte dans la contraception globale.
- une diminution globale de l'ordre de 2% des ventes générales de COC.
- une diminution des ventes de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération, qui tend à s'accroître en février 2013, avec une baisse de plus de 34% par rapport février 2012.
- une augmentation des ventes de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération qui semble se renforcer au cours du temps, avec plus 27% en février 2013.

Ces résultats suggèrent un report des ventes de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération vers les COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération. En février 2013, la répartition des ventes entre les COC de 1^{ère}/2^{ème} génération et 3^{ème}/4^{ème} génération était de 68% et 32%, alors qu'elle était de 53% et 47% respectivement en février 2012.

L'importance et la stabilité du report de la contraception des femmes sous COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération vers un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération ou vers un dispositif-intra utérin, reports probablement différents selon l'âge, devront être analysés avec un suivi plus long.

3.2 Biothérapies	Sécurité d'emploi des biothérapies utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques (14h30)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Magali LEMAITRE / Sara MIRANDA
Horaire de passage	14 :30 à 15 :30

Présentation de la problématique

Compte-tenu de leur mécanisme d'action, toutes les classes de biothérapies font l'objet d'une surveillance renforcée post-AMM, notamment dans le cadre des Plans de Gestion des Risques européens. En effet, parmi les risques importants communs à ces immunosuppresseurs, qu'ils soient à ce jour avérés ou potentiels, figurent les infections graves, dont les infections opportunistes, les cancers et les réactions au site d'injection. D'autres risques potentiels sont également surveillés, certains pouvant être plus spécifiques à certaines entités biologiques ou à des terrains particuliers : événements cardiovasculaires, affections démyélinisantes du système nerveux central (dont les leucoencéphalopathies multifocales progressives), fractures, malformations congénitales ou maladie pulmonaire interstitielle.

Plusieurs études réalisées à partir de registres ou cohortes observationnelles sont publiées régulièrement depuis la commercialisation des biothérapies, mais concernent surtout l'indication polyarthrite rhumatoïde, la classe des anti-TNF α et les risques d'infection et de cancer. A ce jour, les données post-commercialisation sur la sécurité de ces traitements dans le psoriasis ou bien encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont limitées.

Les traitements et la place de la biothérapie dans les différentes pathologies

Psoriasis

Le psoriasis (traité ou non) atteint 2 à 3% de la population générale, il est de cause inconnue et présente la plupart du temps une évolution chronique avec des disparitions transitoires plus ou moins complètes mais pas de guérison définitive.

La stratégie thérapeutique ne repose pas sur un traitement particulier mais est « rotationnelle » impliquant différents traitements. On distingue les traitements de première intention (photothérapie, rétinoïde oral), deuxième intention (immunosuppresseur) et enfin de troisième intention (biothérapies).

Le traitement par biothérapies est réservé le plus souvent aux patients très affectés par la maladie et ayant un fort retentissement de la maladie sur leur qualité de vie et présentant un échec, résistance ou

contre indication aux autres traitements. Néanmoins, il est important de rappeler que cette pathologie ne met pas en jeu le pronostic vital; le rapport bénéfice / risque est essentiel dans la mise en place de ce type de traitement pour cette pathologie.

Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante

En France, le taux de prévalence est estimé entre 0,14% et 0,19% pour la spondylarthrite ankylosante (SA) et le rhumatisme psoriasique (RP), et à 0,31% pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) (200 000 adultes). La prise en charge globale de ces pathologies combine des traitements symptomatiques (AINS, antalgiques...), des immunosuppresseurs, des traitements complémentaires (kinésithérapie, soutien psychologique...). En cas d'atteinte sévère, un acte chirurgical peut être envisagé.

Le traitement par biothérapies est réservé aux formes les plus sévères et en cas d'échec aux traitements de fond conventionnels.

L'enjeu de la prise en charge de ces pathologies et de leur évolution pour les cliniciens repose sur la précocité du traitement, le choix du meilleur traitement ainsi que sa durée. Il semble que « traiter fort et le plus précocement » possible permette d'obtenir un meilleur pronostic clinique quant à l'évolution de ce type de pathologies. Néanmoins, il est très important de tenir compte des risques associés à l'utilisation des biothérapies.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) affectent environ 150 000 personnes en France. L'incidence de la maladie de Crohn (MC) est d'environ 6 pour 100 000 et celle de la rectocolite hémorragique (RCH) d'environ 4 pour 100 000.

Le traitement médical des MICI repose sur les salicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs (thiopurines et méthotrexate) et les biothérapies (anti-TNF). Les corticoïdes sont employés en traitement d'attaque et les salicylés dans les formes légères de RCH. Les immunosuppresseurs sont utilisés en traitement d'entretien, en monothérapie ou en association avec les anti-TNF, dans les formes moyennes à sévères de MICI. Les anti-TNF sont utilisés en traitement d'attaque et d'entretien dans les formes moyennes à sévères, réfractaires aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs de MICI. Des études ont mis en évidence une efficacité plus importante des anti-TNF associés aux thiopurines que les anti-TNF utilisés seuls ; ainsi l'association anti-TNF et thiopurines tend à s'imposer dans la prise en charge des formes moyennes à sévères de MICI.

Néanmoins, les risques des anti-TNF sont encore insuffisamment évalués, et les risques associés à la bithérapie anti-TNF / thiopurines n'ont pas été explorés.

Justification des études

Compte-tenu des incertitudes autour des principaux risques évoqués, et de l'exposition importante aux biothérapies en France, il semble important de mieux documenter, à l'aide de données françaises, la sécurité d'emploi de ces produits.

La plupart des grandes études actuellement en cours sont réalisées sur les données de registres européens, et sont plutôt limités à l'indication PR. Par ailleurs, peu de données comparatives entre les différentes biothérapies sont disponibles à ce jour.

La CNAMTS a identifié, à partir de la base de données du SNIIRAM, plus de 80 000 personnes déjà prises en charge pour une de ces pathologies inflammatoires (cas prévalents : 50 750 PR-SA-arthrite juvénile idiopathique (AJI), 18 363 MICI et 4 522 Psoriasis) et soignées par anti-TNF en 2011 et plus de 16 000 nouveaux patients identifiés et soignés par anti-TNF (cas incidents : 10 079 PR-SA, 5 152 MICI, 964 Psoriasis) en 2011.

L'utilisation des biothérapies autre qu'anti-TNF reste relativement limitée (cas prévalents : 9 651 PR-SA-AJI, 247 MICI, 964 Psoriasis).

Une étude réalisée sur les données du SNIIRAM et du PMSI, de par son effectif important et de par l'éventail exhaustif des indications concernées, pourrait permettre de développer plusieurs projets axés sur des pathologies différentes, ou de conduire une étude visant à étudier le risque global associé à l'utilisation des biothérapies toutes pathologies considérées ou encore de proposer une approche transverse visant évaluer les risques par indication.

Dans le cadre du développement de ce projet, un groupe de travail intégrant des cliniciens spécialistes du sujet a été mis en place et une première réunion s'est tenue en janvier 2013. A l'issue de cette réunion, les priorités identifiées par chacun des experts ont été résumées dans le tableau suivant :

Problématique	Psoriasis	MICI	Rhumatismes inflammatoires (PR + SA)
Risque cardio-vasculaire	X		X
Risque de lymphomes	X	X	X
Risque de cancer cutané	X	X	X
Risque de cancer	X	X (autres qu'intestin)	X
Risque d'infections graves	X	X	X
Impact sur les enfants nés de mères exposées		X	
Risque d'effets paradoxaux (pathologies auto-immunes, e.g. sarcoïdose, psoriasis)	X		
Réduction du risque de chirurgie		X	
Réduction du risque de cancers intestinaux		X	

Néanmoins, il existe certaines limites quant à l'utilisation de la base de données du SNIIRAM dans l'estimation de ces risques dont il faut tenir compte en termes de faisabilité des études suggérées :

- le taux de rotation entre les différents traitements (immunosuppresseurs et anti-TNF, idem au niveau des indications) : 20% pour les PR-SA, 10% dans le cadre des MICI, difficile à prendre en compte. Problème qui soulève la question de la population d'étude : cas prévalents ou incidents (nombre de sujets suffisants).
- évaluation du risque cardio-vasculaire : problème d'ajustement en absence de données sur le tabac, indice de masse corporelle (IMC), manque de puissance.
- prise en compte des biothérapies autres qu'anti-TNF : faible effectif de patients exposés et biais d'indication potentiel.

Suite à ce premier groupe de travail, la première étape du développement de ce projet est de décrire les populations dans chacune des indications, d'identifier les parcours de prise en charge thérapeutique permettant d'identifier les différents groupes de patients (monothérapie, bithérapie...).

Il a été demandé par les experts de porter une attention particulière à l'utilisation de l'ustekinumab chez les patients atteints de psoriasis, traitement susceptible d'augmenter le risque d'évènements cardio-vasculaires. La CNAMTS a proposé de conduire une analyse exploratoire sur ce sujet.

Les biothérapies constituent un enjeu majeur dans le traitement des MICI ; une évaluation du Bénéfice / Risque est attendue.

Enfin, afin d'aider le développement de ce type de projets, il a été suggéré de se rapprocher des équipes de recherche travaillant déjà sur le sujet à partir de cohortes nationales ou bien encore de registres.

4. Tour de Table (16h00)

RAS