

Commission d'AMM du 29 septembre 2011

VERBATIM

La séance est ouverte à 8 heures 30.

Monsieur VITTECOQ

Bonjour et merci d'être présents pour cette séance au cours de laquelle nous examinerons le dossier sensible du Protelos.

Monsieur MARANINCHI

Bonjour, je souhaite vous saluer comme lors de chaque commission et vous donner quelques informations conjoncturelles. Le débat relatif à la loi sur la sécurité des médicaments s'est terminé à 1 heure 30 la nuit dernière. Le premier texte a été voté, il sera ensuite examiné par le Sénat. L'agence est renforcée dans ses missions, ainsi que dans son devoir de surveillance de sécurité sanitaire à partir du dispositif de pharmacovigilance ; elle bénéficie de moyens nouveaux. Elle dispose aussi d'une nouvelle capacité d'action en matière juridique, et peut remettre en question le bénéfice/risque d'un certain nombre de médicaments.

Les commissions filmées et les verbatim intégraux ont eu un grand succès auprès des parlementaires. Ces derniers souhaitent étendre la démarche à toutes les agences sanitaires. Je vous remercie d'avoir accepté de vous plier à une procédure qui entrera donc progressivement dans les mœurs. Toutes les opinions sont rapportées dans le verbatim. Les consultations représentent une partie importante du rôle des commissions. La responsabilité en incombe à l'AFSSAPS et à son directeur général. Mon travail est de vous permettre de vous exprimer. Je vous remercie de respecter un certain formalisme afin que l'argumentation qui étaye vos décisions puisse être clairement rapportée. La décision sera nourrie par les divers débats qui auront lieu ce jour.

Je remercie enfin les membres de la commission de pharmacovigilance qui se sont déjà exprimés dans le cadre d'une analyse objective des risques. Les commissions ne s'opposent pas mais travaillent ensemble pour la sécurité sanitaire et la bonne utilisation des produits de santé.

I. Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°505 du 15 septembre 2011

Monsieur DOUCET

Je souhaite formuler un commentaire concernant le Plénadren et l'hydrocortisone. Le groupe de travail DEUG avait émis un avis défavorable à la commercialisation. La prise d'hydrocortisone supplémentaire ne sera pas nécessairement déclarée puisque les patients pourront en ingérer sous d'autres formes au cours de la journée.

Le procès-verbal de la réunion de la commission n°505 du 15 septembre 2011 est approuvé à l'unanimité.

Les conflits d'intérêts qui concernent la séance d'aujourd'hui sont projetés aux membres de la commission. Ils seront rappelés au fur et à mesure des points qui seront traités.

II. Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de ranélate de strontium (Protelos)

1. Présentation du dossier

Evaluateur de l'Afssaps

Pour le sujet qui nous intéresse en début de séance, à savoir la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de ranélate de strontium, Messieurs Detilleux, Jacquot, Marzin, Claude, Tillement, Biour et Montagne ne sont pas présents dans la salle. Si d'autres personnes sont confrontées à un conflit d'intérêt, elles peuvent encore se manifester.

a. Données d'efficacité

Evaluateur de l'Afssaps

Bonjour, je vais vous présenter les données d'efficacité du Protelos dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Je tenterai également de positionner ce produit dans l'arsenal thérapeutique dont nous disposons actuellement et qui s'est considérablement enrichi ces dernières années.

Le ranélate de strontium a obtenu son AMM européenne en 2004, à l'issue d'une procédure centralisée dans laquelle la Suède était le pays rapporteur, et l'Autriche le pays co-rapporteur. L'organisation mondiale de la santé a proposé une définition de l'ostéoporose qui est basée sur le T score, soit la différence en écart type entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe au même site osseux et de la même origine ethnique. Un T score compris entre -1 et -2,5 définit une ostéoporose bénigne, un T score inférieur ou égal à -2,5 une ostéoporose, un T score inférieur ou égal à -2,5 avec une ou plusieurs fractures définit une ostéoporose sévère.

L'ostéoporose est un problème de santé publique majeur, en raison de la gravité potentielle de certaines fractures et d'un excès de mortalité, notamment dans les suites des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, des fractures ostéoporotiques dites majeures et même des fractures ostéoporotiques mineures des sujets plus âgés, au-delà de 75 ans. Une méta-analyse parue en 1999 montre chez les femmes ayant une soixantaine d'années que le nombre d'années de vie perdues est d'environ deux ans lors de la survenue d'une fracture vertébrale, et d'environ 11,2 pour une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Chez les femmes de plus de 80 ans, le nombre d'années perdues est identique pour les deux types de fractures. Il est égal à 0,4 année.

Nous ne connaissons pas exactement l'effet des traitements anti-ostéoporotiques sur la mortalité malgré les données d'une méta-analyse récente. Celles-ci suggèrent que l'efficacité de plusieurs traitements anti-ostéoporotiques entraînerait une réduction de la mortalité d'environ 10 %. La mortalité excessive faisant suite aux fractures est un argument supplémentaire pour une prise en charge précoce des patients ostéoporotiques fracturés.

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) constitue le diagnostic de base de l'ostéoporose. Néanmoins, ce seuil n'est pas suffisant pour prédire le risque de fractures. D'autres facteurs doivent être pris en compte : l'âge, un indice de masse corporelle bas, le tabagisme actif, les antécédents personnels de fracture, un antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, la prise de corticoïdes, la consommation excessive d'alcool etc.

L'index FRAX, développé en 2008 par l'OMS, permet de pondérer les différents facteurs de risques cités précédemment. En France, nous proposons de traiter les patientes pour lesquelles le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur à 10 ans est de 5 à 7 %, le risque de fracture non vertébrale de 10 à 15 %, le risque de fracture vertébrale de 15 à 20 %. Ce seuil thérapeutique n'est pas universel. Aux Etats-Unis, le seuil de 3 % de risque de fracture de hanche à 10 ans a été considéré comme efficace.

Les patientes ne sont pas traitées à vie. Les données de l'AMM montrent qu'il n'existe pas de preuve d'un bénéfice anti-fracturaire d'une prise prolongée au-delà de 5 ans. En conséquence, au-delà d'une première séquence thérapeutique de cette durée, il est important de réévaluer le risque de fracture en surveillant la survenue de nouvelles fractures vertébrales, la persistance ou l'apparition des facteurs de risques de fracture, l'évolution de la DMO et des marqueurs du remodelage osseux. Il sera alors décidé de maintenir le traitement, de le suspendre ou de procéder à une rotation thérapeutique.

Le ranélate de strontium est une molécule porteuse de deux atomes de strontium. Son mécanisme d'action est double : il agit à la fois sur l'ostéo-formation et sur la résorption, contrairement aux biphosphonates qui inhibent la résorption osseuse avec une puissance qui varie largement d'une molécule à l'autre. Avec une dose de 2 grammes par jour, la disponibilité du strontium est de 25 %. Les concentrations maximales sont obtenues trois heures après la prise. La prise simultanée d'aliments et de calcium réduit la disponibilité de la molécule de 60 à 70 %. Il est donc préconisé, dans la rubrique posologie du résumé des caractéristiques du produit, de prendre un sachet de strontium le soir, deux heures après le dîner. L'indication de l'AMM pour le Protelos est le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées pour réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche.

Depuis l'origine, le Protelos fait l'objet d'une vigilance renforcée de l'Afssaps et de l'agence européenne concernant les événements thromboemboliques. Les essais poolés de l'AMM en 2004 avaient en effet mis en évidence un sur-risque thromboembolique veineux. Des DRESS syndromes, risques allergiques graves, sont apparus en 2007. Ils ont conduit l'agence à déclencher une alerte européenne et à ajouter une mise en garde dans les données caractéristiques du produit.

La HAS réévalue tous les 5 ans les conditions du remboursement des spécialités. Dans son avis du 11 mai, elle modifie son avis de 2006 où le SMR avait été classé comme important et le remboursement comme non soumis à restriction. Elle considère à présent que le SMR est modéré. Elle définit en conséquence un nouveau périmètre de remboursement pour Protelos. Celui-ci permet le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique afin de réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture, ayant une contre-indication ou une intolérance aux biphosphonates, ou n'ayant pas de facteur de risque d'événement thromboembolique parmi lesquels les antécédents de thromboses, ou dont l'âge est supérieur à 80 ans.

C'est la persistance de ces effets indésirables graves, notamment thromboemboliques, qui conduit l'Afssaps, sur la base de l'analyse qui a été présentée en comité technique de pharmacovigilance et en commission nationale de pharmacovigilance, à examiner les données du rapport bénéfice/risque en commission d'AMM aujourd'hui.

Les données d'efficacité de l'AMM en 2004 reposent sur deux études pivots : l'étude SOTI et l'étude TROPOS. L'étude SOTI est une étude de phase III multicentrique réalisée chez 1 649 femmes d'un âge moyen de 70 ans et ménopausées depuis plus de 5 ans. A l'inclusion, ces patientes présentaient une ostéoporose sévère à haut risque de nouvelles fractures vertébrales, définie par un T score inférieur à -2,5 avec au moins une fracture vertébrale prévalente. Les critères d'exclusion étaient l'insuffisance hépatique ou rénale sévère, l'hypercalciurie, d'autres pathologies squelettiques, l'hyperthyroïdie, l'administration de glucocorticoïdes par voie systémique, les antiépileptiques, les traitements anti-ostéoporotiques récents. Les antécédents thrombotiques ou les maladies thromboemboliques ne constituaient pas des critères d'exclusion.

Les patientes recevaient du strontium à deux grammes par jour ou du placebo, avec une administration par calcium vitaminé systématique. La durée du traitement était de trois ans avec une extension à deux ans en ouvert. Le critère principal était l'incidence des nouvelles fractures vertébrales à trois ans. Les critères secondaires étaient l'incidence des nouvelles fractures périphériques (au moins une), la taille, la DMO etc.

L'étude TROPOS est une étude de phase III multicentrique réalisée chez 5 091 femmes ménopausées d'un âge moyen de 77 ans avec un T score fémoral inférieur à -2,5. 55 % de ces patientes présentaient une fracture prévalente à l'inclusion. Les critères d'exclusion étaient identiques à ceux de l'étude SOTI, de même que le traitement et la durée. Le critère principal était l'incidence des nouvelles fractures périphériques à trois ans (au moins une). L'incidence des fractures vertébrales était évaluée en tant que critère secondaire.

L'étude SOTI montre que le risque de fracture vertébrale est réduit de 41 % à trois ans. L'étude TROPOS confirme le résultat de l'étude SOTI avec une réduction de risque fracturaire de 39 % à trois ans chez les femmes présentant ou non un antécédent de fracture vertébrale. Dans l'étude TROPOS, la diminution du risque de fracture périphérique de 16 % n'était pas significative à trois ans, de même que la diminution du risque de fracture de hanche. Le CHMP a demandé pour le Protelos une analyse en sous-groupes a

posteriori dans une population dite à haut risque, définie par un âge supérieur ou égal à 74 ans et un T score fémoral inférieur à -3. Cette population comprenait 42 % des patientes de l'étude. Le risque de fracture du col fémoral diminuait significativement de 36 %.

Si l'on se penche sur les analyses poolées des études SOTI et TROPOS, on observe une diminution significative du risque de fracture vertébrale – de 32 % à 3 ans – chez le sous-groupe des femmes âgées de plus de 80 ans. La diminution du risque de fracture périphérique est de 15 % sur 3 ans. Ce traitement a été le seul à montrer une efficacité sur les deux types de fractures dans cette population de femmes âgées. Néanmoins, il n'a pas montré de signe significatif de diminution de fracture de hanche.

Le CHMP a conclu que le strontium réduit significativement le risque de fracture vertébrale chez les femmes atteintes d'ostéoporose avec ou sans fracture prévalente à l'inclusion. L'efficacité semble de même amplitude que celle observée avec les biphosphonates dans la même population, avec la limite des comparaisons indirectes inter-études. Il existe notamment des différences importantes en termes de critères d'inclusion des études. Concernant les fractures périphériques, le CHMD a considéré que les résultats de l'analyse en sous-groupes de l'étude TROPOS étaient suffisants pour démontrer l'efficacité du Protelos dans la réduction du risque de fracture, périphérique, en particulier de la hanche. L'effet paraissait comparable à celui observé pour les biphosphonates.

Le risque relatif de fracture vertébrale à trois ans est compris entre 41 et 62 % chez les patients prenant un biphosphonate per os. Le strontium réduit également ce risque à 41 %. Le produit qui présente la meilleure efficacité est l'acide Zolédronique en injection annuelle, avec une réduction du risque relatif de 70 %. S'agissant des fractures périphériques à trois ans, qui ont la plupart du temps été évaluées comme des critères secondaires dans les essais pivots, l'Alendronate, le Risédronate et l'Ibandronate n'ont pas démontré comme le strontium de réduction significative du risque de fracture non vertébrale. Ce sont essentiellement des analyses en sous-groupes chez des patientes à haut risque présentant un T score à -3 qui ont montré une diminution significative du risque de fracture périphérique, en particulier de la hanche.

J'aborde à présent les données d'efficacité du strontium à 5 ans, issues du renouvellement quinquennal de 2009. Le risque de 41 % pour les fractures vertébrales passe à 33 % au-delà de 4 ans chez les femmes présentant une fracture prévalente, à 48 % chez les femmes sans fracture prévalente à l'inclusion. Le risque de fracture périphérique, notamment à la hanche, qui était de 36 % dans le sous-groupe de l'étude TROPOS à 3 ans, passe à 43 % à 5 ans.

A 8 ans, toujours d'après les données du renouvellement quinquennal de 2009, il semblerait que les incidences cumulées des nouvelles fractures vertébrales, non vertébrales et de toutes fractures ostéoporotiques, soient stables par rapport aux données de l'AMM. Les incidences sont de 13,7, 12 et 21,3 % entre 6 et 8 ans de traitement, alors que les données de l'AMM présentaient des incidences à 11,5, 9,6 et 19,2 %. Toutefois, ces données sont à nuancer compte tenu des 5 années d'études en ouvert.

Il est important de rappeler que tous les traitements anti-ostéoporotiques ont montré leur efficacité dans la réduction du risque de fracture vertébrale. Cet élément a conduit à l'octroi des AMM. Néanmoins, il n'existe aucun traitement qui réduise totalement ce risque. Dans la littérature, il n'existe pas d'essai randomisé qui compare les traitements sur leurs effets anti-fracturaires. Le choix du traitement repose sur l'avis du praticien, qui peut lui-même reposer sur plusieurs éléments : les AMM et conditions de remboursement, les données d'efficacité du traitement, les bénéfices extra-osseux, les effets indésirables et l'âge.

La principale alternative thérapeutique per os est représentée par les biphosphonates. Les plus prescrits sont l'Alendronate, le Risédronate et l'Ibandronate. L'Étidronate n'a pas démontré de réduction de risque de fracture dans le cadre d'essais contrôlés. Les contre-indications de l'Alendronate sont les maladies de l'œsophage et les autres facteurs qui retardent le transit œsophagien, l'incapacité de se tenir debout ou assis pendant au moins 30 minutes et l'hypocalcémie. Les contre-indications du Risédronate sont l'hypocalcémie et l'insuffisance rénale sévère, les maladies gastro-intestinales hautes, les fractures de stress et les ostéo-nécroses de la mâchoire. D'autres traitements peuvent être utilisés, notamment les SERMs, les modulateurs spécifiques des récepteurs des œstrogènes. Ces derniers ont démontré une efficacité sur les fractures vertébrales mais pas sur les fractures périphériques. Parmi les alternatives thérapeutiques en intraveineuses figurent la parathormone, les biphosphonates injectables (Forsteo et Prolia). Le Denosumab (Prolia) est en cours d'évaluation par la HAS.

Monsieur MASSON

Forsteo et Prolia sont administrés par voie sous-cutanée.

Madame JONVILLE-BERA

Le Protélos a été commercialisée en 2006. En 2007, nous avons enregistré deux cas de DRESS à Tours, dont l'un a conduit à un décès. Ces événements nous ont poussés à lancer une alerte auprès du comité technique. A cette occasion, nous nous sommes aperçus que huit cas de toxidermie sévères fébriles avec atteinte systémique étaient rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance. L'Afssaps a lancé une alerte européenne. 16 cas étaient recensés à l'échelle de l'Europe, dont 13 en France. L'agence européenne a lancé une mesure de restriction urgente en demandant l'ajout du DRESS dans la liste des effets indésirables et des mises en garde avec la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement en cas d'éruption. Une communication a été réalisée auprès des médecins et des patients.

Suite à cette alerte européenne, l'Afssaps a souhaité mettre en place un suivi national de pharmacovigilance. Un premier bilan des cas d'effets indésirables déclarés en France entre janvier 2006 et mars 2009 a été dressé. Environ 216 000 patients ont été exposés chaque année. 844 effets indésirables ont été recensés. Les deux tiers étaient des effets non graves. 199 effets indésirables étaient graves. Ainsi, nous avons recensé un effet grave pour 1 090 patients année. Parmi ces effets graves, la majorité était des effets cardio-vasculaires, dont 102 événements thromboemboliques (parmi lesquels 39 embolies pulmonaires), et 51 effets indésirables cutanés dont 19 DRESS, 7 éruptions avec atteinte systémique et un syndrome de Steven Johnson.

Nous avons présenté ce rapport à la commission nationale de pharmacovigilance en proposant une contre-indication en cas de facteurs de risque d'accidents thromboemboliques. Nous avons demandé un suivi des DRESS, des pancytopenies, des atteintes hépatiques et des toxidermies avec atteinte systémique.

Le deuxième bilan, que je vous présente aujourd'hui, recense les cas d'effets indésirables notifiés depuis le premier bilan, c'est à dire entre avril 2009 et mars 2011, soit pour 236 000 patients année. Nous n'avons répertorié que les effets indésirables graves et en avons comptabilisé 128, ce qui représente un effet indésirable grave pour 1 850 patients année. Les effets indésirables les plus fréquents sont de type cardiovasculaire avec 52 accidents thromboemboliques veineux, parmi lesquels 29 embolies pulmonaires et 39 effets indésirables graves cutanés dont 8 DRESS syndrome, 4 éruptions cutanées avec atteinte systémique, deux syndromes de Steven Johnson.

Deux effets indésirables sont préoccupants : les accidents thromboemboliques qui représentent 43 % des effets indésirables graves et dont la moitié sont des embolies pulmonaires. 42 % des patients présentaient un facteur de risque d'accidents thromboemboliques parmi les cas déclarés, sans prendre en compte l'âge des patients. Avec la prise en compte de l'âge (plus de 80 ans), la présence de facteur de risque passe à 69 %. L'incidence peut être évaluée à 1 pour 4 230 patients année. Il est indiqué dans l'EPAR que Protelos augmenterait d'environ 50 % le risque annuel d'accident thromboembolique. Ce risque semble stable tout au long des essais sur trois ans. Cet effet a été listé dans le RCP, qui le mentionne dans le cadre d'une mise en garde.

La commission nationale de pharmacovigilance m'a demandé de quantifier ce risque sur la base des essais cliniques pour le mettre en regard des bénéfiques. Selon l'EPAR, l'incidence annuelle des accidents thromboemboliques est de 9,2 pour 1 000 patients année contre 6,1 pour 1 000 avec le placebo. Le risque relatif est donc de 1,5 à 3 ans.

Il faut traiter 143 patientes pour observer un événement thromboembolique à 3 ans, et 125 patientes pour voir apparaître un événement thromboembolique à 5 ans. L'EPAR rend compte des embolies pulmonaires graves et mortelles. Il faut traiter 313 patientes pour induire une embolie pulmonaire grave et 1 111 patientes pour induire une embolie pulmonaire mortelle. L'étude SOTI indique qu'il faut traiter 8 patientes pour éviter une fracture vertébrale à trois ans. Il faut en traiter 16 pour éviter une fracture vertébrale clinique.

Nous avons également longuement discuté du cas des patientes âgées de plus de 80 ans dès lors que celles-ci ont un risque supplémentaire d'accident thromboembolique. L'incidence des événements thromboemboliques veineux est multipliée par 1,83 chez ces patientes par rapport au placebo. Il faut traiter environ 50 patientes pour induire un événement thromboembolique veineux alors qu'il suffit de traiter 11 patientes pour éviter une fracture vertébrale, et 24 pour éviter une fracture non vertébrale.

Nous avons également discuté des facteurs de risques d'incident thromboembolique veineux. Une cohorte rétrospective a été publiée par OSBORN en 2010 évalue l'incidence rétrospective des accidents

thromboemboliques veineux après 12 mois de traitement par Protelos. En cas d'antécédent d'accident thromboembolique veineux, l'incidence est de 32 pour 1 000 patients année, sans antécédent, elle est de 6 pour 1 000 patients année. Ainsi, nous pourrions proposer d'exclure les patientes qui présentent des facteurs de risques afin de limiter ce risque.

Les DRESS syndromes représentent 6 % des effets indésirables graves. Il s'agit de toxidermies sévères avec de la fièvre et une atteinte systémique. Le taux de décès est de 10 %. L'âge médian des patients est de 78 ans. Le Protelos est le médicament suspect 5 fois sur 8. Le délai de survenue habituel intervient entre 13 et 37 jours. Quatre patients sur huit ont développé en même temps une atteinte hépatique et rénale, cinq ont eu d'autres atteintes systémiques. Quatre évolutions sont favorables, trois sont en cours et une patiente est décédée d'une septicémie. On recense 27 cas en France depuis la commercialisation, et deux décès, dont un seul est attribuable au Protelos. Dans la littérature, on retrouve six cas publiés : quatre cas français, un cas anglais et un cas hongrois où le DRESS est compliqué d'une hépatite auto-immune.

Nous avons essayé d'évaluer l'incidence de ces DRESS, qui interviennent au cours des deux premiers mois de traitement. Nous avons rapporté le nombre de DRESS notifiés dans l'année au nombre de nouveaux traitements. L'incidence en initiation de traitement varie entre 1 pour 13 000 patients et 1 pour 34 000 patients. En 2010, l'incidence était de 1 pour 17 000. Nous avons essayé de comparer ces données avec les chiffres européens. Toutefois, le PSUR ne rend compte que du nombre de DRESS validés par le comité d'experts de la firme, qui ne se réunit que deux fois par an. Par ailleurs, le PSUR ne donne pas le nombre d'initiations de traitement mais de patients année. Ceci empêche toute comparaison. Les antiépileptiques sont également responsables de DRESS. L'incidence de DRESS suite à la prise de ces produits est estimée entre 1 pour 5 000 et de 1 pour 10 000 patients initiés. La substance qui présente l'incidence la plus importante, entre environ 1 pour 700 et 1 pour 1 000, est l'allopurinol. Si on prend en compte une sous notification d'environ 50%, car tous les cas ne sont pas déclarés, l'incidence observée avec Protelos (1/10 000 patients environs) semble, pour la fourchette la plus élevée, comparable à celle des antiépileptiques.

Cet effet indésirable n'est pas évitable. Lorsque le DRESS est déclenché, il convient d'arrêter le traitement le plus tôt possible mais il n'est pas possible d'interrompre son évolution.

c. Conclusions de la CNPV du 27 septembre 2011

Monsieur CARON

Nous nous sommes réunis le 27 septembre. Deux types d'effets indésirables graves sont sources de préoccupations : les DRESS syndromes et les accidents thromboemboliques veineux. La proportion de ces derniers accidents reste inquiétante : 43 % entre 2009 et 2011, plus de 50 % dans le bilan précédent, et ce malgré la précaution d'emploi inscrite. La gravité potentielle est attestée par les neuf embolies pulmonaires recensées. Deux décès sont attribuables à ces embolies pulmonaires qui surviennent surtout chez des personnes qui présentent des facteurs de risques d'accident thrombo-embolique veineux, dont l'âge.

Il a été proposé par le rapporteur à la CNPV un passage des accidents thromboemboliques veineux de la rubrique précaution d'emploi à la rubrique contre-indications. Toutefois, nous nous sommes heurtés aux données d'efficacité. La CNPV a donc proposé d'orienter le problème sur une approche bénéfice/risque qui est apparue plus cohérente. Elle a par ailleurs souhaité que cette proposition de réévaluation du bénéfice/risque soit réalisée :

- En prenant en compte les facteurs de risques d'accident thromboembolique veineux, en plus de l'âge ;
- En prenant en compte l'âge en deçà et au-delà de 80 ans, dès lors que l'efficacité du médicament est réelle au-delà de 80 ans, comme le Protelos l'a prouvée ;
- En prenant en compte la présence ou non d'un risque fracturaire élevé chez les patients ;
- En envisageant la restriction des indications aux patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux biphosphonates.

Monsieur VITTECOQ

La firme a souhaité être auditionnée. Je vous propose de l'écouter.

Monsieur BERGMANN

Pourquoi la firme est-elle présente ? Nous avons procédé à d'autres réévaluations des bénéfices/risques d'une molécule. Les firmes n'ont jamais été présentes à ces occasions. Nous n'avons encore pris aucune décision. Il est étonnant que les laboratoires Servier soient présents lors de la première réflexion de la commission d'AMM.

Evaluateur de l'Afssaps

Il ne s'agit pas d'une première. D'autres firmes ont demandé à être présentes lors des premières discussions de la commission. Par ailleurs, je pense que lorsqu'une firme demande à être auditionnée, nous pouvons lui répondre favorablement. Elle exposera son point de vue, les membres de la commission pourront lui poser des questions, puis elle sortira afin que le débat interne puisse avoir lieu.

Monsieur MARANINCHI

Nous tenons à la transparence des formes. La firme a déjà été auditionnée par la commission de pharmacovigilance. Elle a demandé à être auditionnée par la commission d'AMM. Il me paraît légitime de l'écouter. Nous aurons 20 minutes pour poser des questions avant l'ouverture du débat général. Les représentants de la firme ont demandé à réserver leur droit d'image. Ils ne seront pas filmés mais leurs propos seront rapportés et leurs diapositives seront rendues publiques.

2. Audition du Laboratoire Servier

Monsieur VITTECOQ

Mesdames et messieurs, vous avez souhaité être auditionnés par la commission d'AMM. Les bénéfices et risques de la molécule ont déjà été présentés aux membres de la commission. Vous disposez de 20 minutes pour vous exprimer et répondre éventuellement à nos questions.

Représentant du Laboratoire Servier

L'AMM de Protelos est centralisée et a été obtenue en septembre 2004. Une zone de *safety restriction* a été délimitée en 2007, suite à l'apparition des DRESS. Un suivi national de pharmacovigilance a alors été mis en place en France. Le dernier PSUR a été évalué en février 2011. A cette date, on ne recensait aucune nouvelle *safety concern* ni aucune demande de modification du RCP. Le prochain PSUR est prévu pour novembre 2011. Nous vous remercions pour cette audition.

Professeur REGINSTER

Par souci de transparence, je souhaite indiquer que j'ai été impliqué dans le développement de tous les médicaments actuellement sur le marché pour le traitement de l'ostéoporose, en partenariat avec les différents laboratoires.

Il est important de garder à l'esprit que l'ostéoporose est une pathologie à deux composantes. Nous connaissons bien la composante quantitative, qui est la diminution de masse osseuse, responsable de la fragilisation, mais nous savons depuis quelques années que l'ostéoporose a un aspect qualitatif, qui se traduit par des troubles de la micro-architecture. Ces troubles jouent probablement un rôle essentiel dans la genèse de la maladie.

Le ranélate de strontium est la seule molécule du marché qui freine la résorption osseuse et qui stimule en même temps la formation osseuse, une néoformation collagénique et une néoformation matricielle. Ce double effet a été confirmé dans les études par la mesure du remodelage osseux. Ainsi, cette molécule est différente de celles que l'on rencontre dans le traitement de l'ostéoporose. Ce mécanisme d'action qui restaure un remodelage osseux a des effets importants sur l'architecture osseuse. Les résultats prouvent non seulement son efficacité mais aussi sa sécurité osseuse à long terme par rapport à des médicaments qui inactivent la production cellulaire.

Les cliniciens attendent d'un traitement contre l'ostéoporose une efficacité anti-fracturaire, une bonne tolérance à long terme. Aujourd'hui, aucun traitement n'est totalement dépourvu d'effets secondaires. Les cliniciens attendent également un médicament qui sera pris par le patient. 70 % des patients interrompent aujourd'hui leur traitement aux biphosphonates oraux avant de l'avoir reçu pendant une période suffisante pour en retirer des bénéfices.

L'efficacité anti-fracturaire du Protelos à 1 et 3 ans avait été rapportée au moment de la soumission du dossier AMM. L'efficacité s'exerce au niveau des fractures vertébrales, des fractures vertébrales cliniques, des fractures non vertébrales, des fractures non vertébrales majeures et de hanche. Depuis lors, cette réduction fracturaire ubiquitaire a été confirmée à 5 ans. Les études comparatives permettent de voir que le ranélate de strontium fait partie des seuls médicaments pour lesquels une efficacité à long terme a été démontrée tant pour les fractures vertébrales que non vertébrales. Ce n'est pas le cas de l'Alendronate, de l'ibandronate ou encore de l'acide zolétronique.

Nous avons peu d'informations concernant la population des plus de 80 ans. Nous notons une réduction significative des fractures vertébrales ou non vertébrales à 1, 3 et 5 ans avec le ranélate de strontium. Là encore, l'effet du médicament est loin d'être trivial par rapport aux médicaments de référence.

Ainsi, le médicament a un mode d'action unique physiologique qui restaure un niveau de remodelage osseux. Ce mécanisme d'action permet une réduction fracturaire à long terme, au moins équivalente à celle des biphosphonates. Il permet une innocuité osseuse 10 ans, qui évite les problèmes d'ostéo-nécrose à la mâchoire ou de fractures atypiques, contrairement aux médicaments qui ont pour mode d'action d'annihiler l'activité des ostéoclastes. Protelos est le seul anti-ostéoporotique pour lequel nous ayons des données à long terme sur l'efficacité fracturaire vertébrale et non vertébrale pour la population âgée de plus de 80 ans.

Représentant du Laboratoire Servier

Je souhaite à présent revenir sur les effets indésirables rapportés, plus particulièrement sur les événements thromboemboliques veineux et sur les DRESS. Le risque d'événements thromboemboliques veineux a été identifié dès 2004, suite à l'analyse des données de phase III des études SOTI et TROPOS, qui présentaient des incidences annuelles de 9 pour 1 000 avec le Protelos et de 6 pour 1 000 avec le groupe placebo. La différence était significative avec un risque relatif à 1,4.

A cette époque, nous avons essayé de comprendre la raison de l'augmentation des événements thromboemboliques veineux. Nous n'avons trouvé aucune interaction avec l'âge ou les antécédents. Cependant, nous avons observé un léger déséquilibre dans les antécédents d'événements thromboemboliques veineux entre le groupe Protelos et le groupe placebo. Ce déséquilibre était à la limite de la significativité. Quoi qu'il en soit, nous avons préconisé une précaution d'emploi dans le RCP dès l'enregistrement. Depuis lors, nous avons réalisé des études mécanistiques, en particulier sur la coagulation. Ces dernières ne montrent aucun impact du médicament sur la coagulation. Depuis 2004, nous avons mis en place trois études pharmaco-épidémiologiques : des études rétrospectives et prospectives regroupant plus de 29 000 patients. Nous avons maintenant un recul de plus de 5 ans en France et de près de 7 ans à l'international, avec environ 2,3 millions de patients traités.

Représentant du Laboratoire Servier

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque d'événement thromboembolique veineux en pratique usuelle. L'étude GPRD est une étude anglaise qui a aujourd'hui de nombreuses publications concernant sa crédibilité et la validité de ses données.

Nous avons identifié une population de patients ostéoporotiques à l'intérieur de laquelle nous avons identifié trois sous-cohortes d'intérêt : une cohorte traitée par Protelos, une cohorte traitée par Alendronate, une cohorte non traitée. Les patients traités étaient tous de nouveaux utilisateurs.

Existe-t-il un lien entre les cohortes traitées et les incidents, toutes choses égales par ailleurs ? Nous avons pris en compte tous les facteurs de risques tels qu'ils sont définis dans les *guidelines* au Royaume-Uni.

Aujourd'hui, aucune raison n'explique le déséquilibre dans le report de l'information. De nombreuses publications permettent d'avaliser la réalisation d'études sur les accidents thromboemboliques veineux.

La première étape a consisté à réaliser des analyses univariées pour répondre à la question de savoir si nous retrouvions bien les facteurs de risques prédéfinis dans la littérature. Si oui, quels sont leurs impacts en dehors de toute notion de prise du traitement ? Nous avons étudié les effets des facteurs de risques sur la survenue d'événements thromboemboliques veineux. Nous avons sélectionné toutes les variables afin de les intégrer dans le modèle global multi-ajusté et de quantifier, par la suite, le risque lié à Protelos.

Nous avons donc retrouvé les facteurs de risques connus en dehors de tout traitement des événements thromboemboliques veineux. Dans un second temps, nous avons identifié le risque réel d'incident thromboembolique veineux lié à Protelos et à Alendronate, en gardant comme facteurs d'ajustement les facteurs pronostics significatifs à 20 % de la pathologie en question.

Représentant du Laboratoire Servier

Le tableau projeté montre les caractéristiques de la cohorte Protelos et l'incidence des événements thromboemboliques veineux dans cette dernière, la cohorte des patientes non traitées avec une incidence de 8,3, la cohorte des patientes traitées avec l'Alendronate avec une incidence de 7,7.

Nous avons comparé le risque d'accident thromboembolique avec Protelos et dans la cohorte des patientes non traitées. Ce risque, inférieur à 1, n'est pas significatif. De la même façon nous avons comparé le risque d'accident thromboembolique avec l'Alendronate et dans la cohorte des patientes non traitées. Là encore, ce risque est inférieur à 1. Enfin, la comparaison entre le Protelos et l'Alendronate ne montre pas de différence. Ces analyses ont été réalisées avec ajustement sur les facteurs de risques et sur l'âge des patientes.

Ainsi, Protelos n'augmente pas le risque d'accidents thromboemboliques veineux par rapport aux patientes non traitées et à l'Alendronate.

La commission a également soulevé les risques spécifiques aux patientes de plus de 80 ans. Nous avons donc conduit une étude de l'âge dans la base GPRD. Nous avons défini deux cohortes : une cohorte de patientes de moins de 80 ans qui prenaient du Protelos ou non traitées, une cohorte de patientes de plus de 80 dans les mêmes cas. Chez les patientes non traitées, l'âge augmente le risque d'événements thromboemboliques. Il est observé que Protelos ne majore pas le risque d'accidents thromboemboliques dans les deux cohortes.

Je souhaitais également vous présenter notre étude de cohorte observationnelle prospective, demandée par la commission de transparence. Cette étude a inclus plus de 12 000 patients avec une durée de suivi de 3 ans. Nous avons déjà présenté les résultats d'une analyse intermédiaire réalisée en 2010. Ceux-ci montraient une incidence des événements thromboemboliques à 2,4 pour 1 000 patients année. L'étude a pris fin en juin. Les résultats finaux sont cohérents avec les résultats intermédiaires. Par ailleurs, l'incidence observée chez les patientes de plus de 80 est supérieure à celle observée chez les patientes de moins de 80 ans, avec un ratio de 1,7, qui correspond au ratio observé dans la cohorte GPRD chez les patientes non traitées.

Ainsi, l'incidence des événements thromboemboliques observée avec Protelos n'est pas différente de celle observée avec les patientes ostéoporotiques non traitées ou traitées par Alendronate, quel que soit l'âge. Le pourcentage de patients présentant des antécédents d'événements thromboemboliques est faible, de 2 à 4 %. Les événements thromboemboliques observés avec Protelos ne sont pas plus graves que les événements thromboemboliques rencontrés dans la littérature. L'incidence des événements thromboemboliques notifiés a tendance à diminuer en pharmacovigilance.

Le DRESS est un risque qui a été identifié après l'enregistrement, suite à une alerte émise par l'Afssaps en novembre 2007. Elle a donné lieu à une *urgent safety restriction*. Depuis, une information a été délivrée aux professionnels de santé par le biais de publications et de congrès. Une précaution d'emploi a été incluse dans le RCP.

Aujourd'hui, je dirais que l'incidence du DRESS est stable et faible, entre 1 sur 13 000 et 1 sur 35 000 patients année. Elle est plus faible qu'avec le sulfamide ou la carbamazépine. Aujourd'hui, le DRESS est mieux identifié, la prise en charge est plus rapide et les patients sont traités par corticoïdes.

Professeur REGINSTER

Je termine sur deux points ayant été soulevés par le rapport de pharmacovigilance : la prescription chez les femmes de plus de 80 ans et la prescription chez les patientes en prévention primaire. Protelos est aujourd'hui le seul traitement à avoir démontré une efficacité de réduction anti-fracturaire à 1, 3 et 5 ans dans cette population, sans majoration du risque d'incident thromboembolique.

Aujourd'hui, il n'est pas éthique de ne pas traiter des patients avant la première fracture. Nous savons que toute fracture multiplie le risque de fractures subséquentes. Les recommandations européennes et internationales sur le traitement de l'ostéoporose indiquent que le ranélate de strontium a des effets au moins aussi importants que ceux des autres médicaments chez la population ayant une ostéoporose densitométrique pré-fracturaire.

Pour terminer, je dirai que nous avons une démonstration de l'efficacité confirmée, prolongée jusqu'à 10 ans. Par ailleurs, aucun élément ne permet de penser que le risque d'accident thromboembolique soit accru.

3. Questions à la firme

Monsieur BERGMANN

Combien de nouveaux malades sont traités chaque année ?

Représentant du Laboratoire Servier

Je pense que 100 000 nouveaux malades sont traités chaque année en France.

Monsieur BERGMANN

Comment expliquez-vous que 16 DRESS aient été notifiés entre 2006 et 2007, et que les 400 000 nouveaux patients des quatre dernières années n'aient pas induit au moins 15 nouveaux cas ?

Représentant du Laboratoire Servier

Une précaution supplémentaire a été mise en place à l'issue de l'*urgent safety restriction* ; il s'agit de l'interruption immédiate du traitement à l'apparition du premier symptôme.

Monsieur BERGMANN

Le DRESS est imprévisible et corrélé au nombre de nouveaux cas. Cette précaution devrait certes permettre d'observer des DRESS moins sévères mais les chiffres devraient être plus importants que ceux présentés.

Représentant du Laboratoire Servier

Nous n'en avons pas davantage. L'étude de suivi devrait apporter des informations sur le sujet.

Monsieur BERGMANN

Pourriez-vous nous fournir un tableau mentionnant l'ensemble des cas à l'entrée et à la sortie du *board*, en termes d'imputabilité par exemple ?

Représentant du Laboratoire Servier

Le comité d'experts a été mis en place en mars 2008. Son objectif initial était d'identifier et d'examiner tous les cas rapportés. Le comité revoit désormais tous les cas rapportés en tant que tels ou tous les cas de réactions cutanées graves associées à des symptômes. Depuis mars 2008, le comité a revu 326 cas d'événements cutanés. Il a confirmé le diagnostic de DRESS pour 48 cas.

Monsieur BERGMANN

Est-il possible d'obtenir l'entrée et la sortie du *board* ?

Représentant du Laboratoire Servier

Nous avons fourni ces informations à Madame Jonville-Berra pour la rédaction de son rapport de pharmacovigilance.

Madame JONVILLE-BERA

Les 16 cas de DRESS mentionnés ont été recensés au niveau européen depuis la commercialisation du produit jusqu'en décembre 2007. Ainsi, le nombre de cas annuel se situe entre 3 et 9 à l'échelle nationale. En France, 4 cas ont été rapportés en 2006, 9 l'ont été en 2007, 5 en 2008, 6 en 2010. Pour l'heure, 2 cas ont déjà été rapportés en 2011.

Monsieur BERGMANN

Le GPRD n'a connaissance que des événements rapportés par les généralistes du GPRD.

Représentant du Laboratoire Servier

Tout à fait. Le GPRD représente un panel de 500 cabinets de généralistes répartis sur tout le territoire anglais et gérant environ 10 millions de patients. Nous avons pris en compte, dans le cadre de l'étude, les antécédents des personnes antérieurs à l'année 2004.

Monsieur BERGMANN

Nous ne disposons donc pas des EP mortelles ou hospitalisées.

Représentant du Laboratoire Servier

Le GPRD permet d'établir des liens avec les hospitalisations et les décès. Ces analyses n'ont pas été effectuées dans le cadre de notre étude.

Monsieur BERGMANN

Comment expliquez-vous que les embolies pulmonaires représentent 50 % des événements thromboemboliques alors que les statistiques rendent généralement compte de quatre ou cinq phlébites pour une embolie pulmonaire ?

Représentant du Laboratoire Servier

Les études cliniques, les études GPRD et les études de cohorte indiquent qu'environ 30 % des événements thromboemboliques veineux sont des embolies pulmonaires. Ces données sont cohérentes avec celles que l'on trouve dans la littérature.

Monsieur BERGMANN

Ce n'est pas ce que vous avez montré.

Représentant du Laboratoire Servier

Je vous ai bien indiqué que nos études faisaient état d'un tiers d'embolies pulmonaires parmi les accidents thromboemboliques.

Monsieur BERGMANN

Vous pensez donc que le Protelos n'est pas thrombogène.

Représentant du Laboratoire Servier

Je pense que le Protelos, en pratique médicale usuelle respectueuse de la précaution d'emploi qui figure dans le RCP depuis l'enregistrement, ne montre pas de sur-risques d'événements thromboemboliques par rapport à une population de patientes ostéoporotiques non traitées et par rapport à l'Alendronate.

Monsieur BERGMANN

Est-ce que je me trompe si je dis que toutes les recommandations sur la prise en charge de l'ostéoporose ne favorisent pas le ranélate de strontium en première ligne de traitement, notamment par rapport aux biphosphonates?

Professeur REGINSTER

Le ranélate de strontium ne figure pas parmi les recommandations émises dans les pays nord-américains où le médicament n'est pas commercialisé. En revanche, dans les recommandations européennes ou asiatiques des pays où le médicament est enregistré, le ranélate de strontium figure en première ou en deuxième ligne.

Monsieur BERGMANN

Les recommandations internationales ne favorisent donc pas le Protelos en première ligne, même si elles ne le défavorisent pas.

Professeur REGINSTER

Les recommandations européennes et certaines recommandations internationales, notamment celle de la fondation internationale est-européenne, le considèrent comme un traitement de première ligne.

Monsieur LIEVRE

Comment avez-vous géré les valeurs manquantes ? Quelles étaient les valeurs manquantes concernant les variables d'ajustement ?

Représentant du Laboratoire Servier

Le GPRD correspond aux données renseignées par les médecins généralistes. Je distingue deux types de données : les données cliniques – les diagnostics et les symptômes – pour lesquelles nous ne pouvons pas identifier par définition de données manquantes d'une part ; les données quantitatives qui sont des facteurs d'ajustement d'autre part. Ces données manquantes représentent entre 5 et 10 % des critères présentés.

Nous avons travaillé sur l'impact de ces données manquantes sur les résultats. Les analyses ont montré qu'il existe un équilibre entre les risques observés dans toutes les cohortes.

Monsieur LIEVRE

En observant les résultats non ajustés, nous constatons un risque relatif de 1,05 entre Protelos et les patientes non traitées, et de 1,3 entre Protelos et Alendronate avant ajustement. Ces chiffres signifient que les patientes qui étaient sous Protelos présentaient plus de facteurs de risques d'événement thromboembolique que les patientes qui étaient sous Alendronate. Cela est étonnant compte tenu de l'existence des précautions d'emploi.

Représentant du Laboratoire Servier

Il existe une tendance de répartition homogène entre les groupes, d'une restriction de critères pouvant correspondre à une restriction d'emploi. S'agissant des autres facteurs, je ne suis pas certain que nous retrouvions ces informations de façon aussi homogène.

Monsieur LIEVRE

Est-ce que les patientes traitées avec Protelos ont un âge moyen plus élevé que celles traitées avec Alendronate ?

Représentant du Laboratoire Servier

Elles sont légèrement plus âgées. Toutefois, j'ai présenté les facteurs de risques en analyse univariée en dehors de toute problématique de traitement. Après avoir identifié les facteurs de risques des incidents thromboemboliques veineux à partir des *guidelines*, nous avons examiné l'impact de ces variables dans le GPRD. Aujourd'hui, nous retrouvons chacun de ces facteurs de risques avec des graduations plus ou moins importantes. Ceci en dehors de toute prise de traitement. Le fait d'avoir eu une fracture augmente le risque d'événement thromboembolique toutes choses égales par ailleurs. Tous les facteurs de risques ont été intégrés dans le modèle multi-ajusté avec un seuil de significativité à 5 %, à l'exception de *inflammatory bowel disease* qui n'est pas significatif.

Monsieur LIEVRE

Il reste troublant d'observer plus de facteurs de risques d'événement thromboembolique dans le groupe traité avec Protelos que dans le groupe traité avec Alendronate.

Représentant du Laboratoire Servier

Ces différences sont dues à l'âge. Le 1,13 n'était pas significatif, ni le 1,05 non ajusté. Ainsi, après l'ajustement, nous n'observons pas de différence statistiquement significative. Par ailleurs, les patientes traitées par Protelos sont un peu plus âgées car Protelos est le seul traitement qui a démontré son efficacité chez les patientes des plus de 80 ans.

Monsieur CARON

Comment analysez-vous le taux d'incidence d'événements thromboemboliques dans l'étude GPRD, qui est semblable au taux d'incidence retrouvé dans les essais cliniques ? Comment expliquez-vous la différence par rapport aux résultats de l'étude de cohorte, avec un facteur divisé par quatre ?

Représentant du Laboratoire Servier

L'étude du GPRD est basée sur l'utilisation pratique. Il s'agit d'un recueil de données qui ne s'inscrit pas dans un projet. L'étude de cohorte, même si elle est observationnelle, participe à une analyse. Ainsi, la sélection des patientes peut être plus importante, le suivi plus rigoureux.

Monsieur DOUCET

Je souhaiterais obtenir une précision sur les études ayant été réalisées. Si j'ai bien compris, vous avez suivi deux cohortes de patientes non déterminées. Disposez-vous de données de comparaison d'efficacité des traitements, sachant que les études TROPOS et SOTI commencent à dater ?

Professeur REGINSTER

Aucune étude de comparaison directe sur l'efficacité anti-fracturaire n'a été réalisée, n'est en cours ou programmée. La raison en est simple : une telle étude impliquerait de suivre un échantillon de 15 000 malades pendant 5 à 10 ans. Des comparaisons directes ont été réalisées sur des marqueurs secondaires comme la DMO ou sur la micro-architecture. Toutes les comparaisons de la micro-architecture sont favorables au ranélate de strontium. Quoi qu'il en soit, il n'existe pas d'étude de fracture comparative à ce jour.

Monsieur REVEILLAUD

Les effets indésirables pourraient-ils diminuer si les doses étaient amoindries ?

Représentant du Laboratoire Servier

Nous avons cherché à identifier des effets de dose dans le cadre de nos études cliniques sur les événements thromboemboliques. Nous n'en avons pas trouvés.

Monsieur BAKCHINE

Les études reposent-elles également sur une stratification des patients au regard de leur degré de mobilité, sachant que la réduction de la mobilité est un facteur de risques majeur d'événements thromboemboliques ?

Madame BECCHIO

Je voudrais compléter avec les mesures hygiéno-diététiques et de prévention des chutes. Ont-elles été prises en compte dans l'étude ?

Représentant du Laboratoire Servier

Dans toutes les études cliniques réalisées avec le Protelos, les patientes étaient ambulatoires.

Madame BECCHIO

Avez-vous vérifié la permanence de cet état au cours de l'étude ?

Représentant du Laboratoire Servier

Oui, nous avons réalisé un suivi de l'activité physique des patientes.

Monsieur BAKCHINE

Ce facteur a-t-il été analysé pour les événements rapportés dans les données de pharmacovigilance ?

Madame JONVILLE-BERA

Le seul facteur de risques ayant été notifié était l'immobilisation des patientes suite à une fracture. Les cas rapportés ne faisaient pas état d'alitement.

Monsieur DOUCET

Comment expliquez-vous que les effets indésirables affectant le système nerveux central décrits lors des études pivots n'aient pas fait l'objet d'un intérêt particulier lors des études postérieures de suivi de cohortes ?

Représentant du Laboratoire Servier

Il est vrai que ces événements, qui avaient été rapportés de manière assez faible, n'ont pas particulièrement fait l'objet de notre attention.

Représentant du Laboratoire Servier

Nous avons essayé de réaliser une étude GPRD sur les pertes de mémoire mais nous nous sommes rendu compte que les facteurs de confusion, comme d'autres facteurs, étaient impossibles à gérer.

Monsieur DOUCET

L'étude n'était pas restreinte à une dimension cognitive. Elle s'intéressait à un état confusionnel.

Représentant du Laboratoire Servier

Les événements potentiels étaient suivis dans le cadre du plan de gestion des risques. Aucune confirmation n'a été apportée sur ce point par les données de pharmacovigilance ou dans les études postérieures.

Monsieur VITTECOQ

Ce produit n'a pas d'AMM aux Etats-Unis. Quelle est votre stratégie par rapport à ce marché ?

Représentant du Laboratoire Servier

Nous ne sommes pas présents aux Etats-Unis. Les négociations n'ont pas abouti compte tenu des délais de brevets.

Représentant du Laboratoire Servier

Aucun dossier n'a jamais été déposé aux Etats-Unis.

Les représentants de la firme quittent la salle

4. Discussion et vote

Monsieur VITTECOQ

Incontestablement, ce produit présente des bénéfices. Je n'ai pas bien compris, cependant, les mécanismes de la thrombose qui ne sont pas très clairs.

Monsieur LIEVRE

Nous ne pouvons pas exclure que les résultats des deux études soient le fait du hasard. Le fait de trouver le risque de thrombose dans les deux études plaide en défaveur de la firme. Par ailleurs, les données sont cohérentes concernant les embolies pulmonaires. Toutefois, nous ne pouvons pas avoir de certitudes.

Il existe en outre des doutes sur la qualité des études GPRD, qui n'ont pas été mises en relation avec les hospitalisations. Quant aux facteurs de risques, nous ne sommes pas certains qu'ils aient été correctement recensés dès lors que nous ne disposons pas de contrôle de qualité dans le GPRD. Nous disposons d'un côté de deux études avec des essais randomisés et un niveau de preuve élevé ; de l'autre, d'une étude pharmaco-épidémiologique avec des doutes sur l'exhaustivité du recueil des événements.

Monsieur VITTECOQ

Pouvez-vous nous rappeler l'état d'avancement du dossier au niveau européen ?

Evaluateur de l'Afssaps

Le bénéfice risque du dossier a été réévalué en 2009. Le signal, aujourd'hui, provient des données de pharmacovigilance françaises.

Monsieur VITTECOQ

Faut-il lancer une nouvelle évaluation bénéfice/risque au niveau européen ? Faut-il, si les inquiétudes le justifient, proposer une suspension ? Si non, devons-nous faire valoir des précautions particulières dès aujourd'hui ?

Evaluateur de l'Afssaps

Lors du renouvellement quinquennal, le CHMP a fait part de ses préoccupations. Il a en effet demandé de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal et de maintenir un rythme annuel pour les SPUR, à cause des risques thromboemboliques veineux et des DRESS. Ainsi, le médicament fait l'objet d'une grande vigilance au niveau européen.

Monsieur PRUGNAUD

Le strontium s'accumule-t-il dans le cadre d'un traitement au long cours et quelles seraient les conséquences d'une telle accumulation ?

Monsieur PALLARDIE

Les études animales montrent une accumulation du strontium dans les os. Ces études ne courent que sur six mois.

Monsieur PRUGNAUD

Une accumulation dans l'os peut-elle avoir une incidence sur d'autres organes cibles ?

Monsieur PALLARDIE

Les études de toxicologie ne démontrent rien en ce sens. Toutefois, je répète que ces études portent sur l'animal.

Monsieur LIARD

Avons-nous des raisons de penser que les données manquantes sont plus importantes dans une cohorte que dans l'autre ?

Monsieur LIEVRE

Je pense que le *reporting* des événements et des facteurs de risques n'est pas différentiel. Les données sont accumulées au fil de l'eau dans le GPRD, sans être rattachées à une étude particulière. Il n'est donc pas possible d'y introduire des biais. Si certains facteurs de risques majeurs manquent en grand nombre, les résultats tendent à être biaisés vers le centre.

Nous possédons ici deux sources d'information : des essais randomisés avec un niveau de preuve *a priori* élevé et une étude pharmaco-épidémiologique dont le niveau de preuve est forcément moindre. Une troisième étude est en cours. Il faut peut-être envisager de croiser des études pour disposer à la fois d'une information sur l'exposition et d'une information sur les événements qui ont entraîné une hospitalisation.

Monsieur DE KORWIN

Il me semble qu'il existe une augmentation du risque thromboembolique avec Protelos. Cette augmentation est démontrée dans les essais randomisés et dans l'étude GPRD qui repose sur la pratique clinique de médecins avertis. Malgré les précautions indiquées dans le RCP sur les facteurs de risques, et même s'il n'y a pas de différence significative, nous observons une tendance du côté du Protelos.

Aujourd'hui, il convient de décider si les recommandations qui figurent dans le RCP sont suffisantes pour prévenir un éventuel risque favorisé par les facteurs évoqués. Manifestement, ce médicament augmente les risques chez des personnes à risques. J'ai l'impression que les données du GPRD indiquent que le risque est lié aux facteurs dont le patient est déjà porteur.

Monsieur LIEVRE

Je ne suis pas d'accord sur le fait que des précautions ont été prises en Angleterre. Au contraire, lorsqu'on ajuste sur les facteurs de risques, on abaisse le risque relatif. Les patientes traitées avec Protelos présentaient plus de facteurs de risques que les patientes traitées avec Alendronate.

Monsieur DE KORWIN

Aucune réponse n'a été apportée concernant le nombre de personnes traitées par Alendronate qui présentaient des facteurs de risques.

Monsieur LIEVRE

La question est compliquée.

Evaluateur de l'Afssaps

Je vais demander à Aurore de présenter un travail préliminaire qui a été réalisé suite à la CNPV et à la demande de ses membres. Il s'agit de comparer les bénéfices et les risques de Protelos dans les études fiables dont nous disposons, les études TROPOS et SOTI, de mettre en évidence les fractures évitées sous traitement et les accidents thromboemboliques veineux provoqués par le traitement.

Evaluateur de l'Afssaps

A partir des données disponibles dans les rapports d'évaluation D 70 et D 180 mais aussi des données de l'EPAR et du RCP, nous avons estimé le nombre d'événements provoqués ou évités pour 1 000 patientes traitées par Protelos pendant 3 ans. L'essai TROPOS montre que le nombre de fractures vertébrales évitées s'élève à 78 pour 4,5 fractures du fémur évitées. L'essai SOTI rend compte de 134 fractures vertébrales secondaires évitées. L'analyse poolée des deux essais TROPOS et SOTI, permet de comptabiliser 7 accidents thromboemboliques veineux provoqués chez l'ensemble des patientes traitées par Protelos, dont 3 embolies pulmonaires graves, 0,9 ayant conduit à un décès. Chez les patientes ayant un antécédent d'accident thromboembolique veineux, le Protelos provoque 60 accidents thromboemboliques veineux.

Monsieur DIQUET

Le mécanisme susceptible de générer les problèmes de coagulation a été évoqué dans la présentation de la firme. Cependant, aucun résultat n'a été indiqué. L'existence d'un mécanisme explicable est-elle formellement exclue ?

Madame DENNINGER

La firme a indiqué avoir réalisé des études de coagulation mais n'a pas donné plus de détails.

Madame JONVILLE-BERA

Deux études ont été publiées concernant des populations de 30 et de 35 patientes traitées par Protelos. Ces études s'intéressaient aux facteurs de coagulation au bout de deux mois de traitement. Les études concluent à une non-différence entre les deux groupes. J'ai pour ma part remarqué que la concentration des d-dimères augmentait de 20 % après deux mois de traitement avec le ranélate de strontium.

Madame DENNINGER

Quels autres éléments ont été mesurés ?

Madame JONVILLE-BERA

Les mesures publiées portent sur le taux d'hémoglobine, l'activité de la protéine C, les d-dimères.

Monsieur VITTECOQ

Ces données doivent être exploitées dans le cadre d'une réévaluation bénéfice/risque au niveau européen.

Monsieur BAUMELOU

Je ne comprends pas si votre tableau fait état du risque ou de l'excès de risque.

Monsieur LIEVRE

Il rend compte de l'excès de risque. Il indique, dans sa partie gauche, le nombre d'événements évités et donc le bénéfice, et dans sa partie droite, l'excès d'événements. Ces chiffres portent sur 1 000 patientes traitées pendant trois ans (par rapport au placebo).

Monsieur MONSUEZ

Nous ne pouvons pas ne rien faire lorsque la conclusion est la suivante : « il suffit de traiter 1 111 patients pour recenser un décès ». Nous devons aller plus loin et nous appuyer notamment sur l'étude de la CNAM.

Monsieur VITTECOQ

Ce médicament apporte des bénéfices certains, mais soulève des questions de risques. Votre inquiétude est-elle telle qu'il faudrait le suspendre ? Devons-nous relancer une évaluation bénéfice/risque au niveau européen ?

Monsieur DOUCET

Je voudrais, auparavant, formuler un commentaire sur les personnes âgées. Le laboratoire a indiqué que le médicament était le seul utilisé pour le traitement des personnes très âgées. Or nous avons vu que des personnes très âgées étaient incluses dans des groupes de patients traités avec un autre médicament. Par ailleurs, et malgré le fait que l'âge augmente le risque, l'accroissement du risque chez les patients traités avec Protelos est assez fort. Il est vrai que les biphosphonates ne sont pas aisés à manier chez les personnes âgées mais je suis inquiet concernant la notion de bénéfice/risque après 80 ans. Celle-ci ne me semble en effet pas aussi évidente qu'il y a quelques années. Enfin, je suis surpris lorsque je reprends le rapport, dans lequel des études post-hoc sont citées. S'il existe un bénéfice, les études comparatives rendent les choses plus discutables.

Monsieur VITTECOQ

La question des personnes âgées est difficile car l'état de santé, à 80 ans, peut être très variable.

Monsieur DOUCET

Ce médicament apparaissait initialement comme celui qui avait été évalué chez les personnes âgées. S'il est vrai que cette population présente plus de risques d'incidents thromboemboliques veineux, il est peut-être inutile de lui faire courir des risques supplémentaires.

Monsieur LIEVRE

Le bénéfice absolu, c'est-à-dire le nombre d'événements évités, augmente également avec l'âge.

Monsieur RICHE

De quelles données disposons-nous ? Des études présentées devant le CHMP qui ont débouché sur l'AMM. Celles-ci ne sont donc pas suffisantes pour justifier une nouvelle évaluation. Le signal de pharmacovigilance est important. La qualité de l'étude qui nous a été présentée est difficile à apprécier. Toutefois, cette étude est intrigante car elle serait plutôt favorable à un signal de pharmacovigilance. Nous devons continuer à investiguer car nous n'avons pas suffisamment de données pour justifier une suspension.

Monsieur LIARD

Deux situations sont très différentes. La situation de soins, dans laquelle la conjonction de la situation clinique et des choix du patient est l'élément le plus important. La situation de prévention, dans laquelle nous agissons avec les mêmes données que tout le monde. Dans une situation de prévention, et quelle que soit notre spécialité, nous nous fondons uniquement sur les données de la science et nous nous reposons sur les recommandations. Il est important de faire cette distinction entre les situations de prévention et les situations de soins.

Je découvre avec beaucoup d'intérêt l'étude réalisée chez nos confrères anglais. Toutefois, je n'y trouve pas d'ajustement des facteurs de risques sur la prescription d'anti-agrégants plaquettaire. Il me semble que nous disposons d'une alerte qui n'est pas à négliger. Avons-nous la possibilité d'obtenir plus de données sur cette étude et de poser des questions à ceux qui l'ont conduite ?

Monsieur MARANINCHI

Si nous validons la réévaluation des bénéfices et des risques, cette étude fera partie des éléments que nous étudierons dans le détail.

Monsieur SCHVED

L'absence d'explication mécanistique a peu d'importance. Il n'en existe pas non plus pour la pilule. Avons-nous évalué le sur-risque thromboembolique généré par les fractures vertébrales ou fémorales évitées par le médicament ?

Monsieur LIEVRE

Une prothèse totale de hanche entraîne un fort risque thrombotique. Nous avons tenu compte de ces éléments dans les essais randomisés.

Monsieur BERGMANN

Les représentants du laboratoire ont un argumentaire solide, mais pas toujours convainquant. L'incidence de la phlébite dans la population générale s'élève à 1 %. Une incidence de 7 pour 1 000 patients année représente le double de la première. Par ailleurs, il existe aujourd'hui des alternatives thérapeutiques. Faut-il décider d'une suspension ? Faut-il réduire le champ de l'AMM ? Si nous réduisons le champ de l'AMM, la restriction concernera les populations à risque de thromboses veineuses dès lors que le DRESS est pour sa part imprévisible. Toutefois, le facteur le plus important d'événements thromboemboliques veineux est l'âge et le médicament n'est remboursé qu'au-delà de 80 ans.

Evaluateur de l'Afssaps

Le périmètre du remboursement prévu par la HAS exclut les personnes âgées de plus de 80 ans compte tenu de la prise en compte de l'âge comme facteur d'événements thromboemboliques veineux. Le Protelos n'est donc pas remboursé au-delà de 80 ans.

Monsieur BERGMANN

Nous n'allons pas demander une étude d'efficacité de plus. Au contraire, la question est de savoir comment mieux apprécier le risque. La représentante du laboratoire a évoqué six cas de DRESS publiés. Le *board* a fait paraître un article indiquant que sur l'ensemble des cas publiés, l'un est probable tandis qu'un autre est certain. Ainsi, je pense que les données de ce *board* ne présentent pas une garantie de qualité. Comment améliorer cette garantie de qualité sachant que 100 000 nouveaux malades sont traités chaque année et que le DRESS apparaît dans les deux mois ?

Je propose d'examiner combien de nouvelles ordonnances sur 10 000 (10 % des nouveaux cas) ont conduit à une hospitalisation, puis d'examiner les raisons des hospitalisations. Je suggère en outre, toujours en se basant sur ces 10 000 ordonnances, d'évaluer le nombre de patients qui interrompent leur traitement au bout de trois ou quatre mois, l'interruption faisant forcément suite à un événement indésirable. Nous pouvons également suivre l'apparition de traitements anticoagulants ou de corticothérapie sur les ordonnances des malades surveillés, ces éléments pouvant indiquer la survenance d'un incident thromboembolique veineux ou d'un DRESS.

Monsieur VITTECOQ

Si nous décidons de déclencher une nouvelle analyse bénéfique/risque, toutes les études ne seront pas confiées à l'industriel.

Monsieur MARANINCHI

Les commissions ont beaucoup travaillé. Nous disposons de données qui doivent nous permettre de prendre plusieurs décisions. Lançons-nous une réévaluation des bénéfices/risques à l'échelle européenne pour la santé et la sécurité des patients ? Si oui, quelles mesures conservatoires proposez-vous pour les patients français ? L'agence s'engage à continuer de travailler avec ses propres données pour élucider les éléments importants.

Je souhaite que vous répondiez à présent à la question suivante :

Faut-il engager une procédure de réévaluation du rapport bénéfices/risques du Protelos engagée par l'Afssaps ?

Monsieur VITTECOQ

Qui est contre ? Qui s'abstient ? Qui est pour ?

Monsieur DE KORWIN

Je voudrais un vote à bulletin secret pour toutes les questions qui viennent.

Monsieur VITTECOQ

Très bien.

Monsieur MARANINCHI

Ce vote est consultatif. L'Afssaps prendra ses responsabilités et les décisions les plus raisonnables en fonction de vos remarques. La commission nationale de pharmacovigilance s'est déjà prononcée. Je voudrais à présent que vous formuliez un avis sur les questions suivantes :

Faut-il prendre des mesures conservatoires dans l'attente de la décision européenne :

- *Sous la forme d'une mise en garde en prenant en compte les restrictions d'utilisation proposées par la CNPV et la HAS ?*
- *Sous la forme d'une suspension d'utilisation ?*

Résultat des votes :

1 - A la question : Est-ce que nous lançons une réévaluation bénéfique/risque au niveau européen ?

Les membres de la commission ont répondu **OUI à l'unanimité**

2 - A la question faut-il prendre des mesures conservatoires dans l'attente de la décision européenne :

a) sous la forme d'une mise en garde en prenant en compte les restrictions d'utilisation proposées par le CNPV ?

Les membres de la commission ont répondu **OUI à l'unanimité**

b) sous la forme d'une suspension d'utilisation ?

Les membres de la commission ont répondu **NON à l'unanimité**

Evaluateur de l'Afssaps

La CNPV a exprimé sa préoccupation sur quatre éléments : les facteurs de risques thromboemboliques veineux en dehors de l'âge, l'âge en tant que tel supérieur ou inférieur à 80 ans, les patientes à risque élevé de fracture, les patientes ayant une contre indication ou une intolérance aux biphosphonates.

Représentant de l'HAS

Le périmètre proposé pour le remboursement est le suivant : les patients résistants ou intolérants aux biphosphonates ou les patients ne présentant pas de facteurs de risques de thrombose veineuse, incluant l'âge supérieur à 80 ans.

Monsieur REVEILLAUD

Dans l'intolérance aux biphosphonates, il convient de distinguer l'intolérance primaire de l'intolérance secondaire. L'ostéo-nécrose de la mâchoire fait partie des intolérances secondaires.

III. Réévaluation du bénéfice risque des médicaments à base de minocycline

a. Présentation

Monsieur COHEN

Les anciennes tétracyclines n'existent plus sur le marché. Sur le plan pharmacologique, il n'existe aucune différence entre la doxycycline et la minocycline. Les fixations de protéines sont comparables. Pour la majorité des espèces bactériennes, il n'existe pas non plus de différence entre ces deux produits. Les DRESS syndromes mentionnés dans les données de pharmacovigilance étaient sensiblement plus importants pour la minocycline que pour la doxycycline. Il a donc été demandé d'évaluer les situations dans lesquelles le maintien de la minocycline par rapport à la doxycycline présenterait un avantage.

La minocycline présente un avantage pour plusieurs espèces bactériennes, qui y sont plus sensibles, notamment certaines souches de staphylocoques aureus méti-R. Cependant, ce produit ne peut être prescrit que pour des affections relativement bénignes. La minocycline est également avantageuse pour la bactérie maltophilia, l'acinetobacter, et certaines souches *Propionibacterium acnes*. Ainsi, dans l'immense majorité des situations cliniques, la minocycline ne présente pas d'avantages mais il y a quelques niches. Le groupe de travail propose que la minocycline soit réservée aux hôpitaux, pour des souches résistantes à la doxycycline et sensibles à la minocycline.

Evaluateur de l'Afssaps

La doxycycline est largement plus prescrite que la minocycline.

Monsieur CARON

L'enquête de pharmacovigilance remonte à mai 2008. Il s'agit d'une analyse comparative sur les effets indésirables des cyclines. L'élément déclenchant est un syndrome d'hypersensibilité, un DRESS, qui a été notifié en septembre 2006, chez une femme ivoirienne de 32 ans. Le décès intervient quelques semaines plus tard.

Jusqu'en janvier 2008, les ventes de doxycycline sont 1,5 fois plus importantes que les ventes de minocycline, et nous recensons 30 % d'effets indésirables graves de plus avec la minocycline. Les cas enregistrés par le laboratoire retrouvent ce problème de manière encore plus flagrante avec 141 cas d'effets indésirables graves notifiés sous minocycline, et 33 sous doxycycline.

La minocycline et la doxycycline entraînent de plus des effets indésirables différents. La doxycycline cause des effets secondaires dans le tube digestif et des réactions de photosensibilité. La minocycline entraîne des effets indésirables neurologiques, notamment des cas d'hypertension intracrânienne, des réactions d'hypersensibilité, notamment des DRESS, et des réactions d'auto-immunité. Les indications des deux produits sont par ailleurs similaires.

Le nombre de notifications rapportées est donc plus important pour la minocycline. La gravité des effets indésirables est supérieure pour la minocycline. Il était donc nécessaire de réévaluer le rapport bénéfice/risque de la minocycline.

Merci au GTA et au groupe de travail dermatologie d'avoir réalisé ce travail. Je partage les conclusions de ces deux équipes.

b. Discussion

Monsieur VITTECOQ

Le profil des effets secondaires de la minocycline n'est pas différent de celui de la doxycycline. Par ailleurs, la consommation de la première est moindre.

Evaluateur de l'Afssaps

L'utilisation est vraiment marginale.

Compte tenu du différentiel de risques, de l'activité antibactérienne et d'une utilisation qui n'est généralement pas en première intention, nous avons proposé des mesures de restriction et un passage en prescription hospitalière.

Monsieur VITTECOQ

La conclusion a-t-elle fait l'objet d'un consensus parmi les membres du GTA ?

Evaluateur de l'Afssaps

Oui, de même que parmi les membres du groupe de dermatologie.

Monsieur BERGMANN

Ne devrait-on pas ajouter dans les contre-indications le traitement de l'acné ? Est-il raisonnable de prendre un risque dans le traitement de l'acné, sachant que vous indiquez que « *l'échec physique aux autres cyclines disponibles ne préempte pas obligatoirement de l'efficacité de la minocycline* » ?

Monsieur COHEN

La résistance aux tétracyclines et la sensibilité de la minocycline semble évoluer dans le temps. Par ailleurs, les cas d'acnés graves nécessitent un prélèvement bactériologique, un isolement de *Propionibacterium acnes* et une vérification de la sensibilité. Il faut en outre mettre le traitement en perspective avec les autres traitements oraux de l'acné, qui présentent également des effets indésirables.

Monsieur VITTECOQ

C'est la raison pour laquelle j'ai insisté sur la prescription hospitalière, qui doit être distinguée de la prescription initialement hospitalière.

Monsieur REVEILLAUD

Les délégués médicaux nous ont formés sur les cyclines. La doxycycline est à réserver au chlamydiae et mycoplasmes et elle est conseillée par les agences de voyage pour la prévention du paludisme. Nous allons assister à un retrait progressif de la minocycline, qui sera remplacée par la doxycycline.

Monsieur VITTECOQ

Qui est contre cette proposition ?

Monsieur LIARD

Je suis contre la prescription hospitalière. La restriction d'indication m'apparaît suffisante. Je continue de penser que les prescriptions hospitalières ne constituent pas l'étalon or de la qualité des soins.

Monsieur COHEN

Je partage l'avis selon lequel l'hôpital n'est pas une référence en matière de prescriptions d'antibiotiques. Toutefois, la typologie de malades traités n'est pas présente en ville.

Monsieur LIARD

La prescription hospitalière est donc une conséquence de la restriction d'indication. Je suis pour la restriction de la prescription mais contre la prescription hospitalière.

c. Vote

Monsieur VITTECOQ

Etes-vous en faveur de la restriction de l'indication ?

Les membres de la commission approuvent la restriction de l'indication à l'unanimité.

Etes-vous en faveur de la prescription hospitalière ?

Les membres de la commission approuvent la restriction de l'indication à la majorité, avec deux abstentions et deux votent contre.

Monsieur VITTECOQ

Comment cette décision remontera-t-elle au niveau européen ?

Evaluateur de l'Afssaps

Nous procéderons à une restriction d'indication au niveau national. Nos collègues européens seront informés de nos décisions.

Monsieur VITTECOQ

Nous informerons donc le reste de la communauté européenne des difficultés de tolérance que nous constatons.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous avons effectué des *non urgent information*.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous ne devons réaliser ni référé ni *rapid alert* car nous ne prenons pas de mesure urgente. Nous diffuserons toutefois une *non urgent information* pour que les Etats membres puissent prendre en compte nos restrictions et les appliquer s'ils les jugent pertinentes.

Monsieur REVEILLAUD

Est-ce courant de prescrire de la minocycline pour des infertilités ?

Monsieur COHEN

Non.

IV. Médicaments de cardiologie et de thrombose

1. Proposition de modification du RCP de plusieurs médicaments autorisés en procédure nationale

Monsieur LIEVRE

Nous devons nous prononcer sur cinq demandes de modifications d'information, qui sont à mon avis mineures, et sur le dossier de l'aetoxisclerol.

a. Aetoxisclerol

L'aetoxisclerol est un tensioactif utilisé pour la sclérose des varices. La demande de la firme est relative à la demande croissante d'utilisation de ce tensioactif liquide sous forme de mousse. La mousse est préparée par le médecin à l'aide d'une seringue. Actuellement, plusieurs dispositifs sont commercialisés mais un seul d'entre eux semble permettre d'utiliser de l'air stérile. Cette utilisation, qui correspond à une préparation magistrale, pose un problème juridique. En effet, les préparations magistrales doivent être réalisées par des pharmaciens. Ainsi, la fabrication de mousse est hors réglementation tant que l'AMM ne décrit pas la fabrication et l'utilisation sous forme de mousse.

La sclérothérapie des varices représente 5 à 6 millions d'interventions en France chaque année. La firme estime que plus d'un tiers des opérations sont réalisées avec un produit sous forme de mousse. De manière générale, les études montrent que l'efficacité de la mousse est supérieure à celle du liquide pour entraîner une sclérose des varices de gros diamètre. Nous nous posons toutefois des questions concernant la sécurité d'emploi.

Les retours sur aetoxisclerol ne permettent pas de savoir si le produit a été utilisé sous forme de mousse ou de liquide. Quoi qu'il en soit, des événements très graves sont répertoriés [un AIT (accident ischémique transitoire), quelques AVC (accident vasculaire cérébral), des thromboses]. Le produit, injecté dans les varices, passe ensuite dans la circulation sanguine. Des expérimentations ont mis en évidence le passage de débris dans la cavité droite. Une étude visant à évaluer la fréquence des événements a été réalisée sur 941 patients. Les événements problématiques sont de l'ordre de 2 %, avec un AIT à 1 pour 1 000.

Sur 6 444 sessions, des effets indésirables sont mentionnés dans environ 1 % des sessions. Ce taux est de 0,2 % lorsque le produit est utilisé sous forme liquide. Des troubles visuels interviennent dans 0,3 % des cas avec la mousse, dans 0,05 % des cas avec la forme liquide.

L'enquête nationale de pharmacovigilance fait état de trois cas d'AVC ou AIT avec la forme mousse et de quatre cas avec la forme liquide. Il n'est donc pas évident de savoir si la forme mousse entraîne véritablement beaucoup plus d'événements que la forme liquide. Quoi qu'il en soit, avec aetoxisclerol comme avec les autres médicaments, les incidents sont rares mais existent.

Le groupe de travail cardiologie et thrombose propose une mesure d'instruction. Il ne remet pas en cause l'efficacité d'aetoxisclerol et considère que le rapport bénéfice/risque est favorable jusqu'à ce qu'il existe une alternative thérapeutique. Le groupe souhaite poser quelques questions à la firme pour pouvoir se décider de manière définitive.

Il demande une exploration sur la nature des incidents visuels, un plan de gestion de risques, l'identification de la nature des micro-embolies qui sont détectées par échographie, une communication claire sur les bonnes pratiques de fabrication de la forme mousse pour éviter les accidents de contamination bactérienne, un meilleur recueil des effets indésirables avec la fourniture de fiches orientées vers des événements identifiés comme problématiques, la conduite d'une étude d'utilisation qui permettra de connaître la proportion de l'utilisation sous forme de mousse et sous forme liquide.

Monsieur VITTECOQ

Quel est le calendrier proposé à la firme ?

Monsieur LIEVRE

La mesure d'instruction date du 23 juin.

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agit d'une procédure nationale. Le calendrier n'est pas précis dans la mesure où il s'agit d'une instruction. Ce dossier est suivi en collaboration avec la direction générale de la santé et la HAS. Nous avons organisé plusieurs réunions depuis 2006 car il existe une volonté des autorités de santé de codifier l'utilisation d'aetoxisclerol sous forme de mousse. Nous avons accompagné la firme allemande pour mener et déposer cette variation. La firme n'a pas déposé de plan de gestion de risque alors que la mesure était requise. Nous n'émettons pas d'avis favorable tant que nous n'obtiendrons pas les mesures d'accompagnement pour cette pratique, en collaboration avec les angiologues et les phlébologues. La firme a jusqu'à un an pour déposer ses données. Elle est impatiente de recueillir une décision.

Monsieur LIEVRE

Il existe déjà une contre-indication en cas de foramen ovale perméable (FOP) symptomatique. En présence de FOP asymptomatique, il convient de respecter des précautions d'emploi. Le groupe pense qu'il faudrait remonter ces précautions d'emploi au minimum vers les utilisations déconseillées. Cinq embolies pulmonaires ont été rapportées dans la base de pharmacovigilance.

Monsieur DIQUET

Qu'en est-il de la comparaison avec d'autres produits liquides utilisés pour la sclérose ? Je pense notamment à la quinine urée ? Est-ce la forme mousse en elle-même qui induit des effets secondaires ?

Monsieur LIEVRE

Le produit est sur le marché. La question est de savoir si l'utilisation sous forme de mousse doit être inscrite dans le RCP. Nous saisissons cette opportunité pour essayer d'améliorer les conditions de sécurité. Toutefois, la forme liquide a également induit des accidents.

Monsieur DIQUET

Je demandais justement si les accidents étaient imputables au produit ou à la formulation.

Monsieur LIEVRE

La formulation est peut-être capable de véhiculer plus facilement des débris cellulaires et d'entraîner un contact plus long localement. La quantité d'air administrée avec la forme de mousse est tout à fait supportable.

Monsieur BERGMANN

Les angiologues préfèrent ce produit, qui est plus facile à utiliser que les autres et qui est moins toxique. Pourquoi demandez-vous à la firme des informations dont nous disposons déjà ? Le registre français nous indique que la mousse est deux fois plus utilisée que la forme liquide. Par ailleurs, nous savons que l'utilisation de la mousse, par rapport au liquide, marche trois fois mieux et cause cinq fois plus d'effets indésirables. Que veut-on savoir de plus ? Allons-nous exiger une échographie cardiaque avant l'injection ?

Evaluateur de l'Afssaps

Ce qui était important, pour nous, dans la mesure où l'efficacité comme les effets indésirables augmentent avec la mousse, était d'identifier si les éléments migrant dans la circulation sont de l'air ou des débris cellulaires. Sur le terrain, nous n'avons que peu de *reporting* des effets indésirables. Nous souhaitons encadrer cette pratique qui est déjà répandue et obtenir des données d'utilisation exploitables.

Monsieur VITTECOQ

Le plan de gestion de risque est capital.

Monsieur DIQUET

Ne s'agit-il pas d'un ammonium quaternaire ?

Evaluateur de l'Afssaps

Non, il ne s'agit pas d'un ammonium quaternaire

b. Autres demandes

Monsieur LIEVRE

Les autres modifications méritent peu de commentaires. Des alignements sur le thésaurus ont été réalisés concernant le Brevibloc. S'agissant du Catapressan, les urgentistes ont souligné qu'il était inutile de procéder à des lavages gastriques après l'apparition des symptômes. La firme du Kelocyanor souhaite aligner la posologie sur le RCP anglais. Nous avons refusé sa demande car la posologie a été indiquée dans les fiches Piratox. Enfin, une mesure d'instruction est en cours suite à un problème d'utilisation du Trandate dans le cadre de l'insuffisance hépatique, les données de la firme étant très imprécises.

Monsieur THERY

Quelques éléments sont relativement gênants dans le dossier du Brevibloc. L'isoprénaline me semble indiquée après une bradycardie. En revanche, elle n'est d'aucune utilité en cas de dépression cardiovasculaire ou de choc cardiogénique.

Evaluateur de l'Afssaps

Ces remarques correspondent à celles que nous avons émises dans un autre dossier.

Monsieur THERY

J'ajoute que l'aminophylline intraveineuse pour traiter les bronchospasmes a disparu depuis longtemps.

Monsieur VITTECOQ

Nous en prenons note.

V. Médicaments anti-infectieux

1. Propositions de modification du RCP de plusieurs médicaments autorisés en procédure nationale ou en reconnaissance mutuelle

a. Encepur

Monsieur COHEN

Encepur est l'un des vaccins disponibles sur le marché contre l'encéphalite à tiques. L'un des composants du vaccin a changé. Le nouveau produit est aussi immunogène que les autres, il propose un schéma plus conforme avec la pratique ; la durée de la protection est allongée de trois à cinq ans. Nous avons rendu un avis favorable sur ces trois points. Les personnes vaccinées sont probablement protégées au-delà de ces cinq ans, dès lors que les pays qui constituent de fortes zones endémiques n'effectuent pas de rappel avant dix ans, ou n'en effectuent pas du tout.

Madame BECCHIO

Quels sont les effets secondaires et les contre-indications ?

Monsieur COHEN

Le profil du vaccin est très sûr. Il ne cause pas de risques particuliers et n'induit que les réactions fébriles habituelles ou des allergies à des composants du vaccin.

La modification d'AMM est approuvée à l'unanimité par les membres de la commission.

b. Tobramycine

Monsieur COHEN

Le médicament générique Tobramycine fait l'objet d'une AMM européenne. Rien de particulier n'est à signaler à ce sujet. Nous changerons prochainement tous les libellés d'AMM pour les aminosides. L'AMM de la Tobramycine n'entrera pas, cependant, dans le champ de la modification.

Evaluateur de l'Afssaps

Une harmonisation des RCP des aminosides sera en effet réalisée au niveau européen.

La procédure de reconnaissance mutuelle est approuvée à l'unanimité.

VI. Médicaments de nutrition hépato-gastroenterologie

1. Proposition d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament en procédure nationale

a. Cholurso

Monsieur DE KORWIN

Nous avons demandé un sursis pour statuer lors de la commission du 15 juillet dans la mesure où une nouvelle AMM se télescopait avec ce dossier. Nous avons analysé ce dossier, qui est curieux. Nous voudrions apporter une modification concernant la dose à administrer dans la cholangite sclérosante primitive. Nous avons proposé 15 à 25 mg, car une étude avait mis en avant des risques toxiques sans bénéfices obligatoires à partir de 28 mg. Toutefois, le dossier préconisait de limiter la dose à 20 mg suite à une étude canadienne. Jean-Didier Granger, a apporté au groupe une nouvelle méta-analyse publiée fin août. Celle-ci ne montre pas de bénéfices supplémentaires pour les fortes doses. Ainsi, pour assurer une harmonisation entre les RCP de Cholurso et de Delursan, nous avons proposé de limiter le dosage à 20 mg. Nous demandons également une modification du 4.5, concernant les interactions médicamenteuses avec la cyclosporine et la cholestyramine.

VII. Médicaments de prescription médicale facultative

1. Proposition de modification du RCP et autorisation de médicaments en procédure nationale

a. l'Ibuprofène Zydus 200 mg

Monsieur LIARD

Nous avons une nouvelle demande d'AMM et de libre accès s'agissant de l'Ibuprofène Zydus 200 mg. Un dossier bibliographique et une étude de bioéquivalence ont été proposés. Le groupe avait examiné ce dossier le 7 octobre 2010 et avait proposé une mesure d'instruction à la commission d'AMM car le test de lisibilité de la notice n'était pas recevable. La firme a apporté des corrections satisfaisantes. Le groupe propose d'émettre un avis favorable.

b. Surbronc 15 mg

Le Surbronc existe déjà en solution buvable et en comprimés dosés à 30 mg, 60 mg et 75 mg par unité de prise. Un nouveau dosage de 15 mg est proposé, sous forme de gomme à sucer et de solution buvable. Le dossier avait été rejeté en 2009 suite à une absence de démonstration de bénéfice chez l'enfant. La firme n'a pas d'éléments nouveaux à proposer. Nous proposons de rejeter cette nouvelle forme du Surbronc.

c. Ambroxol

La demande de modification d'AMM de l'Ambroxol vise une harmonisation avec le produit de référence. Nous proposons d'émettre un avis favorable.

d. Bisolvon 8 mg

La demande de modification d'AMM du Bisolvon 8 mg a fait l'objet d'une mesure d'instruction en 2009. La réponse de la firme a été entérinée par les différents groupes. Nous proposons d'émettre un avis favorable.

e. Omepcid 10 mg

La firme qui commercialise l'Omepcid 10 mg demandait une exonération de la liste deux de l'Oméprazole à 10 mg. Ce dossier avait été examiné en décembre 2009. Nous avons demandé à la firme de justifier le dosage à 10 mg, qui, selon les recommandations dans le reflux gastro œsophagien, n'est pas un dosage recommandé (20 mg). Nous avons également souhaité connaître la population cible et la durée de traitement préconisée. Ce dossier a été revu en mai 2011. Entre-temps, une harmonisation européenne a autorisé l'utilisation de l'Oméprazole à 10 mg pour le reflux de l'adulte. Nous sommes contraints de nous soumettre à cet avis mais nous ne retirons pas nos remarques.

Monsieur DE KORWIN

Le dosage en 10 mg est efficace une fois sur deux compte tenu du métabolisme hépatique du médicament.

Monsieur LIARD

La firme nous fait une demande d'exonération de l'Omepcid à 20 mg. Nous proposons un avis favorable dans un souci de cohérence.

Madame BECCHIO

Je souhaite revenir sur l'automédication de l'Ibuprofène 200 mg. Il s'agit d'un médicament dangereux qui ne devrait pas être en libre accès. Le patient devrait au moins discuter avec le pharmacien de l'usage qu'il pense en faire compte tenu des complications éventuelles.

Monsieur LIARD

Les textes stipulent que le libre accès se fait sous la supervision du pharmacien. Ce n'est pas la première fois que nous évoquons le cas des anti-inflammatoires. Nous reviendrons sans doute sur ce dossier. Nous ne pourrions pas remettre le système en question sans impliquer l'échelle communautaire. Des données inquiétantes mettent en évidence des risques rénaux et cardio-vasculaires.

Monsieur BERGMANN

Pourquoi demandez-vous au laboratoire de fournir des données d'efficacité sur la vitamine B12 en comprimés de 250 mg alors que vous savez très bien que vous n'obtiendrez jamais ces données ?

Monsieur LIARD

Nous nous sommes sans doute fait plaisir. Nous ne pouvons pas aller contre l'avis qui a été émis par le groupe préclinique. Celui-ci a soulevé le fait que si tous les dosages recommandés sont à 1 000 mg par jour, il est quatre fois moindre dans ce dossier. Nous demanderons à la firme de documenter ces éléments.

Monsieur BERGMANN

Le dosage n'est pas pertinent pour combler une carence en vitamine B12. Néanmoins, il est inutile de demander plus d'informations alors que nous savons pertinemment que la firme ne conduira pas d'étude chez les végétaliens depuis plus de 4 ans carencés en vitamine B12, prenant des comprimés à 250 mg.

Monsieur LIARD

La firme possède peut-être quelques données justificatives.

VIII. Médicaments de dermatologie

1. Proposition de modification du RCP d'un médicament autorisé en procédure nationale

a. Dexeryl

Monsieur BERGMANN

Je trouve l'analyse des deux études quelque peu sévère dès lors que ces dernières sont méthodologiquement correctes et montrent une différence statistique non significative en faveur du produit. Par ailleurs, la note d'évaluation suggère d'utiliser comme critère principal « *une méthode objective de la mesure de l'hydratation cutanée telle que la conductance* ». Je suis contre le fait de conditionner une AMM à l'amélioration de la conductance.

Evaluateur de l'Afssaps

Il est possible de soumettre de nouveau ce dossier au groupe de travail suite à vos remarques, et de réévaluer ses conclusions compte tenu des réponses qui ont été apportées par le laboratoire.

Monsieur BERGMANN

Je ne voudrais pas que le laboratoire pense que l'octroi de l'AMM est conditionné par l'étude de conductance. Il me semble en outre que les études n'étaient pas si mauvaises que les conclusions le suggèrent.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous pouvons demander au groupe de revoir son avis sur ce point.

Monsieur VITTECOQ

La décision du groupe ne sera pas pour autant modifiée.

Evaluateur de l'Afssaps

Elle peut l'être si vous estimez que l'analyse des données est discutable.

Monsieur de KORWIN

Le document indique que le principal effet secondaire du médicament est le prurit tandis que le bénéfice porte sur un score subjectif global, pas sur le prurit. Cela dit, je ne vois pas pourquoi l'étude sur la conductance permettra de mieux connaître l'effet sur le prurit.

IX. Médicaments de rhumatologie et antalgie

1. Autorisation de mise sur le marché de plusieurs médicaments en procédure nationale

a. Chondroïtine

Monsieur MASSON

Nous avons déjà discuté de ce dossier. Il avait été demandé une étude en trois bras pour la chondroïtine. Le problème est strictement réglementaire. Aucun nouvel élément n'est à signaler à ce sujet.

Monsieur BERGMANN

Les premières molécules étaient issues des bœufs d'Argentine. Les molécules des génériques sont issues de bœufs chiliens. Les produits ne sont pas comparables. Le laboratoire se trouvera donc dans une position monopolistique.

Monsieur PRUGNAUD

La chondroïtine n'est pas uniquement issue du bœuf d'Argentine. La Chine est aujourd'hui le plus grand producteur de cette molécule. Ce produit biologique est problématique. L'Europe a décidé que les produits biologiques ne pouvaient pas suivre l'enregistrement des produits génériques mais devaient suivre l'enregistrement des produits bio-similaires. Sur le plan pharmaceutique, les propriétés physico-chimiques et biologiques de la chondroïtine ont été prouvées comme similaires. L'enregistrement des produits bio-similaires nécessite des études précliniques et une étude clinique. Nous devons peut-être nous poser la question de l'existence d'un bénéfice, même si les risques sont nuls.

Monsieur VITTECOQ

Nous avons décidé de conserver ce médicament.

Monsieur PRUGNAUD

Si l'administration par voie injectable produit un effet, il n'est pas évident que cela soit le cas pour les administrations par voie orale.

La séance est levée à 12 heures 30.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président :

Mme Véronique ANDRIEU
M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES	MEMBRES SUPPLEANTS
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Serge BAKCHINE	
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jean-François BERGMANN	
	M. Jean Dominique DE KORWIN
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Robert COHEN	
M. Michel DETILLEUX (entré en salle à 11 H 50)	M. Jean-Jacques MONSUEZ
M. Bernard DIQUET	
M. Jean DOUCET	Mme Frédérique KUTTENN
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT (arrivé à 11H 30)
	M. Marc PALLARDY
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Charles MASSON	
M. Jean OUSTRIN	
M. Jean-Louis PRUGNAUD	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	Mme Mireille BECCHIO
M. Christian RICHE	
M. Jean-François SCHVED	
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Joël GUILLEMAIN

PRESIDENTS DE COMMISSIONS

Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON

Membres de droit

Le Directeur général de l'AFSSAPS ou son représentant :

M. Dominique MARANINCHI

M. Jean GARDETTE excepté pour le dossier Dexeryl, remplacé par M. David MORELLE

Directeur général de la sante ou son représentant

Mme Gaëlle GERNIGON

Invitées : le représentant de l'HAS

Dossier : PROTELOS

EXPERT :

Mme Annie Pierre JONVILLE-BERA (CRPV – CHRU de Tours)

LABORATOIRE SERVIER :

Les représentants du Laboratoire SERVIER

Accompagné du Pr REGINSTER [Professeur d'épidémiologie et Président de l'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)]