

Secrétariat des Commissions

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

---

Compte-rendu de réunion du 24 septembre 2013

---

**PARTICIPANTS**

**Membres de la Commission présents :**

Pierre AMBROSI  
Hélène BERRUE GAILLARD  
Patrick CARLIER  
Michel DOUSTEYSSIER  
Pascale DUGAST  
Sophie GAUTIER  
Philippe LABRUNE  
Jean LAFOND  
Marie-Laure LAROCHE  
Antoine PARIENTE  
Catherine SGRO  
Thierry VIAL

**Membres de la Commission absents ou excusés :**

Loïk DE CALAN

**Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

François HEBERT, Directeur général adjoint chargé des opérations

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

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (COCOM)  
Béatrice PETRINI, coordonateur Pôle COCOM  
Audrey SERRA coordonateur Pôle COCOM  
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire Pôle COCOM  
Patricia ESTRELLA, gestionnaire Pôle COCOM  
Hédia MIZOURI, gestionnaire Pôle COCOM

**Intervenants de l'ANSM :**

Nathalie DUMARCET, chef de produit Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares (INFHEP)  
Camille THOMASSIN, CARDIO  
Isabelle YOLDJIAN, chef de produit Endocrinologie, gynécologie, urologie - Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO)  
Isabelle ROBINE, Direction de la surveillance (SURV)  
Martin TRIBOUT, CARDIO

**Autres participants de l'ANSM :**

Pascale MAISONNEUVE, directrice de la direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Glenn LASTENNET, CARDIO

Héloïse MIGNOT, CARDIO

Dahlia SACCAL DIAB, CARDIO

Violaine VERMILLARD, INFHEP

Gaëlle GUYADER, INFHEP

**Autres participants :**

Maud DRAPIER, rédactrice société UBIQUS

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Catherine ZOUMMEROFF, Films de l'Arche

## Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (POUR INFORMATION)</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA REUNION DU 20 JUIN 2013</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>MODIFICATION DU REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION (POUR AVIS)</b> .....	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES</b> .....	<b>5</b>
4.1	COC : Point sur l'arbitrage européen et discussion des propositions de modification du RCP (pour avis)	6
4.2	Métoclopramide : arbitrage européen (pour information)	17
4.3	Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion du 02 au 05 septembre 2013 (pour information)	19
<b>5</b>	<b>QUESTIONS DIVERSES</b> .....	<b>20</b>

*La séance est ouverte à 13 heures 20.*

## **1 Annonce des conflits d'intérêts (Pour information)**

David MORELLE annonce qu'aucun conflit d'intérêt important n'a été décelé concernant les membres de la Commission pour les dossiers inscrits à l'ordre du jour.

## **2 Approbation du compte rendu de la réunion du 20 juin 2013**

Pierre AMBROSI souhaite qu'à chaque réunion, un point de l'ordre du jour soit consacré aux comptes rendus de la réunion précédente, afin d'entendre les éventuelles remarques ou restrictions émises par certains membres de la Commission.

David MORELLE confirme que le compte rendu de la réunion précédente est habituellement approuvé lors de la séance suivante. Compte tenu du délai de publication du compte-rendu de trois mois indiqué par le règlement intérieur, l'approbation du compte rendu de la réunion du 20 juin 2013 a dû être réalisée par voie électronique. Le seul commentaire reçu a été intégré dans la version définitive présentée sur table, qui a déjà donc été approuvée et publiée sur le site internet de l'ANSM.

## **3 Modification du règlement intérieur de la commission (Pour avis)**

David MORELLE présente les dernières évolutions du règlement intérieur qui font suite aux travaux du service des Affaires Juridiques réalisés pendant l'été visant à harmoniser les libellés existant entre les règlements intérieurs des différentes instances. Il s'agit essentiellement de modifications de forme. Le fond des articles 1 à 10 est inchangé et il propose de détailler les principales modifications de fond apportées aux articles suivants :

- Article 11-1 : il est explicitement indiqué que les membres de la Commission sont invités à déclarer tout nouveau conflit d'intérêts avec les dossiers à examiner, cette disposition était déjà existante mais non explicitement inscrite dans le règlement intérieur ;
- Article 11-2 :
  - ❖ Les experts entendus en plus des membres « n'assistent » ni à la délibération ni au vote (au lieu de « ne participent pas »),
  - ❖ En cas de téléconférence pour les experts supplémentaires, les termes « ...dans les conditions permettant d'assurer la collégialité des débats » et « ...dont les débats sont retransmis de façon continue » ont été supprimés,
- Article 11-4 :
  - ❖ La règle est désormais le vote à main levée consigné « nominativement »,
  - ❖ Si l'un des membres le demande, il est possible de voter à bulletin secret,
- Article 13-5 : La communication sur les dossiers traités par la commission est « mise en œuvre » par l'ANSM et non pas « de la responsabilité de l'ANSM »,
- Article 13-6 : Dans la mention relative à la nature des liens de parenté, il est précisé que la nature des liens d'intérêts détenus par ces proches parents et le montant des sommes perçues ou des participations financières ne sont pas rendus publics »,
- Article 14 : Le principe est de concilier la transparence avec le respect de l'obligation de réserve et de confidentialité nécessaires pendant le temps de la décision afin d'en préserver l'indépendance :
  - ❖ Comme la loi l'exige, l'ANSM rend publics les ordres du jour et les comptes rendus de séance. Elle a choisi d'y ajouter des extraits vidéo et les diapositives présentées,
  - ❖ Les débats des commissions sont confidentiels (sans préjudice du point précédent),
  - ❖ Les données, dossiers et documents soumis à l'examen des membres, peuvent être rendus publics dès lors qu'ils ne revêtent plus de caractère préparatoire, c'est-à-dire dès lors que la décision de l'Agence sur le sujet examiné par la commission aura été prise, sous réserve de l'occultation des éventuels secrets protégés par la loi.

François HEBERT indique que ces nouvelles modifications apportées au règlement intérieur répondent à un souci de clarification. Un certain nombre d'éléments étaient déjà mis en œuvre mais n'étaient pas explicités dans le règlement intérieur. Le principal objet de la refonte est l'article 14, qui dans sa rédaction initiale insistait trop sur la confidentialité et insuffisamment sur la transparence. Il traduit la volonté de l'Agence que l'ensemble de ses travaux soient le plus « communicables » possibles vers les professionnels de santé et les patients. Toutefois, dans la mesure où un travail d'instruction est réalisé sur la base des recommandations formulées par les Commissions consultatives en matière de prise de décision par le Directeur Général de l'ANSM, il est nécessaire de conserver un laps de temps de préservation des débats afin de ne pas interférer avec le processus de décision. A terme, il est important d'éclairer la décision de l'Agence avec les éléments qui y ont concouru, notamment les travaux des Commissions.

Pierre AMBROSI déclare s'être inquiété de la possibilité qu'auraient les firmes pharmaceutiques de traîner un membre de la Commission en justice pour diffamation à l'occasion d'un mot maladroit ou de l'expression d'une opinion. Son souhait est que chacun puisse s'exprimer librement au sein de la Commission sans craindre une éventuelle « punition » de l'industrie pharmaceutique.

François HEBERT rappelle que la seule mesure opposable est la décision finale de l'Agence qui peut faire l'objet d'un recours administratif. Les industriels ne peuvent attaquer que la décision finale qui relève du Directeur général. S'il advenait que cette attaque déborde ce champ, la protection juridictionnelle de l'ANSM s'appliquerait. Cela ne doit pas gêner la liberté d'expression au sein de la Commission, dont l'objectif est de tenir un débat libre, nourri et contradictoire. Les éventuels coûts de justice afférents à un recours seraient supportés par l'Agence. In fine, l'Etat peut se retourner contre le plaignant.

Thierry VIAL ne partage pas l'inquiétude du Président.

Catherine SGRO demande si les membres de la Commission sont protégés par une quelconque assurance ou une assistance juridique. Par ailleurs, citant l'article 5, elle doute qu'il soit nécessaire d'indiquer la fréquence des réunions. Actuellement, la Commission se réunit mensuellement, parfois pour ne traiter qu'un ou deux sujets requérant un avis.

François HEBERT indique que la protection juridique dont bénéficient les personnels de l'Agence dans le cadre de l'exercice de leur mission couvre également tous les collaborateurs occasionnels de l'Agence, dont les experts des commissions, mais qu'il reviendra si besoin avec une réponse plus précise pour la première question posée. S'agissant du deuxième sujet, il répond que l'objectif de ces Commissions est de concourir aux travaux importants de l'ANSM. Aujourd'hui, la production de l'ANSM et des dossiers qui méritent de passer devant la Commission n'est pas en adéquation avec ce rythme mensuel. L'ANSM s'en préoccupe et pourrait envisager à court terme de relâcher le rythme des réunions en étoffant davantage les ordres du jour. L'ANSM veut s'appuyer sur les travaux des quatre Commissions pour prendre les décisions qui engagent sa responsabilité. Les quatre présidents de Commission seront à ce titre rencontrés la semaine suivante afin d'échanger sur cette problématique et trouver une meilleure organisation.

Jean LAFOND indique que les dispositifs d'enregistrement vidéo et sonores de la réunion ne gênent en aucun les associations qu'il représente.

Antoine PARIENTE, Marie-Laure LAROCHE, Philippe LABRUNE, Sophie GAUTIER, Hélène BERRUE-GAILLARD, Michel DOUSTEYSSUER, Patrick CARLIER et Pascale DUGAST n'ont pas d'autres remarques à apporter.

Pierre AMBROSI propose de mettre au vote les modifications du règlement intérieur de la Commission et ne note aucune opposition au vote à main levée.

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des votants sur les modifications du règlement intérieur de la Commission.*

#### **4 Dossiers thématiques**

#### **4.1 COC : Point sur l'arbitrage européen et discussion des propositions de modification du RCP (pour avis)**

*Isabelle YOLDJIAN, assistée des évaluateurs en charge du dossier du département CARDIO intervient pour l'ANSM.*

Pierre AMBROSI regrette d'avoir reçu aussi tardivement les documents volumineux qui méritent réflexion et évaluation contradictoire. Il aurait notamment souhaité pouvoir examiner le rapport du rapporteur, la France n'étant que co-rapporteur, afin de comprendre les réticences de l'Europe.

Isabelle YOLDJIAN présente l'arbitrage européen des Contraceptifs Oraux Combinés (COC), pour lequel la France était le pays co-rapporteur et l'Angleterre le pays rapporteur.

Dès les années 60, le premier cas d'embolie pulmonaire a été décrit et a entraîné la suspicion du rôle thrombogène des COC, initialement rapporté à une dose élevée d'éthinylestradiol. Afin de limiter ce risque, le contenu en estrogène des pilules a été diminué et de façon concomitante, entre les années 1960 et 1995, les progestatifs se sont diversifiés. En 1995, de premières études ont montré que les COC contenant du désogestrel ou du gestodène présentaient un sur-risque thromboembolique veineux par rapport aux COC contenant les progestatifs les plus anciens (la référence étant le lévonorgestrel. En 1997, La France a modifié les rubriques « précautions d'emploi » des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) pour souligner ces risques. En 2001, ce risque thrombogène a été évalué au plan européen et cette première réévaluation européenne du bénéfice/risque des COC a conclu à un sur-risque thrombo-embolique-veineux associé aux COC dits de 3<sup>ème</sup> génération (G3) deux fois plus important que celui des progestatifs plus anciens (G2). Néanmoins, l'Europe a considéré que la balance bénéfice/risque des G3 restait positive. Suite à cette réévaluation, les RCP ont été modifiés afin d'ajouter les nouvelles données sur ce risque en sections 4.4 « mises en gardes et précautions d'emploi » et 4.8 « effets indésirables ».

En 2011, de nouvelles données ont été publiées montrant également un sur-risque pour les COC contenant de la drospirénone (progestatif dit de 4<sup>ème</sup> génération). Ces nouvelles données, évaluées au niveau européen ont conclu à un risque thrombo-embolique-veineux (VTE) similaire des G4 à celui des G3. Cette deuxième réévaluation européenne s'est traduite une nouvelle fois par des modifications du RCP des spécialités contenant de la drospirénone.

Les premières publications sur les risques thromboemboliques artériels, représentés principalement par les accidents vasculaires ischémiques (AVC) et infarctus du myocarde (IDM) datent de 1997. Au départ, peu d'études comparant directement les G3 versus les G2 existaient, on trouvait essentiellement des études comparant les G3/G2 versus les non-utilisatrices. Certaines études suggéraient un risque similaire entre les G2 et les G3, avec un sur-risque plus élevé par rapport à celui des non-utilisatrices. En 2012, un cas d'AVC sous G3 a conduit à une plainte contre l'ANSM et Bayer.

Malgré les réévaluations européennes successives, les modifications des RCP, les points d'information et les actions de l'ANSM (encadrement de la publicité, communication envers les professionnels de santé et les femmes qui sont sous contraception orale ...), la consommation des G3 et des G4 est restée supérieure à celle des G1/G2. En sus des mesures prises au niveau national, l'ANSM a souhaité, en janvier 2013, initier une réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen des CHC les plus récents.

L'ensemble des données disponibles (données d'exposition, données de pharmacovigilance, études pharmaco-épidémiologiques publiées ou non) a fait l'objet d'une analyse par la France et le Royaume-Uni qui étaient en charge de l'évaluation du dossier.

Cette saisine des instances européennes s'est traduite par un article 31 concernant tous les contraceptifs hormonaux combinés dits de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, soit 594 spécialités, correspondant à 10 associations oestro-progestatives, mobilisant 12 évaluateurs à temps plein pendant 4 mois. Cet arbitrage concernait trois voies d'administration : orale (pilule), transdermique (patch) et vaginale (anneau).

Le premier retour d'arbitrage, finalisé lors du PRAC de juillet 2013, a conclu qu'en termes de bénéfices, que tous les contraceptifs hormonaux possèdent une efficacité contraceptive similaire. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré pour les G3 et G4 versus les G1 et G2 notamment pour l'acné et les signes d'hyperandrogénie. Par ailleurs, tous les contraceptifs protègent à long terme

contre le cancer de l'endomètre, sans différence observée entre les générations de contraceptifs. Concernant le contrôle du cycle et les saignements, les données comparatives entre les différents types de CHC n'étaient pas suffisantes pour aboutir à une conclusion ferme sur des bénéfices potentiels des G3 et G4 versus G1 et G2. Il n'existe pas de données comparatives sur les symptômes menstruels entre les G2 et les G3. Aucun effet n'a été observé sur le poids et la libido quelle que soit la génération de progestatif.

Les données épidémiologiques ont confirmé que le risque de VTE était deux fois supérieur pour le gestodène, le desoegestrel, la drospirénone et la norelgestromine en comparaison au levonorgestrel, norgestimate et norethisterone. Le risque de VTE associé aux CHC contenant du norgestimate (G3) était similaire à celui associé aux CHC contenant du levonorgestrel (G2). Le risque de VTE avec les CHC contenant de la chlormadinone, du dienogest ou du nomegestrol, CHC plus récemment commercialisés, est inconnu comparé aux G1 et G2. Les pilules contenant le plus faible taux d'éthinylestradiol présentaient un moindre risque de VTE et ce risque était modulé selon le type de progestatif utilisé. Le risque de VTE est plus important au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif chez les nouvelles utilisatrices, celles qui changent de pilules et celles qui la reprennent après interruption.

Tous les contraceptifs hormonaux augmentent le risque d'évènement thrombotique artériel (ATE) en comparaison aux non utilisatrices. Le risque artériel est similaire quelle que soit la génération de pilule, donc est indépendant du type de progestatif. Les principaux facteurs de risques d'ATE sont l'âge, le poids, la consommation de tabac, ainsi que la dose d'éthinylestradiol (plus de 50 µg).

L'ensemble de ces données a conduit la France à conclure à un bénéfice/risque négatif pour l'utilisation des G3 et G4 en première intention, compte tenu de l'efficacité contraceptive similaire entre les générations, l'absence de bénéfice démontré des G3/G4 versus les G1/G2 en dehors de la contraception, un risque d'ATE similaire entre les G3/G4 et les G1/G2 et un doublement du risque de VTE des G3/G4 versus les G1/G2.

Dans cinq pays représentant 63 % de la population européenne (dont la France), on enregistre 7 000 VTE par an liés aux pilules G3 et G4. Ainsi, 60 décès prématurés liés à une embolie pulmonaire pourraient être évités chaque année si des G1/G2 étaient utilisées à la place des G3/G4. Ces données ont été unanimement reconnues par l'Europe mais n'ont pas été interprétées de la même manière par les états membres, (notamment le rapporteur) quant aux actions à mettre en place pour limiter les risques.

Lors du premier tour d'arbitrage en juillet 2013, la France a proposé de restreindre l'indication des G3 et G4 à la seconde ligne, c'est-à-dire après intolérance à un CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la norethisterone, avec des mesures de minimisation du risque pour accompagner cette restriction d'indication, notamment en actualisant l'incidence des thromboses dans les RCP. La France a également demandé des études de surveillance sur le risque de thrombose et un matériel d'éducation pour sensibiliser les patientes et les prescripteurs sur l'existence d'un risque associé à la prise de pilule contraceptive.

L'évolution de l'utilisation des COC et autres contraceptifs en France entre novembre 2012 et juin 2013 montre une très importante diminution de l'utilisation des COC G3 et G4, une augmentation importante de l'utilisation des COC de G1 et G2, une hausse de 94 % des G2 faiblement dosées en œstrogènes (20 µg) et une répartition actuelle des COC G1 et G2 versus les COC de G3 et G4 à 73 % versus 27 %. Les proportions enregistrées en début de crise étaient plutôt 50-50.

Lors du second tour du PRAC en septembre 2013, les firmes ont répondu à la deuxième série de questions formulées en juillet. Certaines données ont fait l'unanimité entre les Etats membres : absence de bénéfices supplémentaires en dehors de la contraception à utiliser une G3/G4 versus une G1/G2, augmentation du risque de VTE avec les G3/G4 versus les CHC contenant du levonorgestrel et similitude du risque d'ATE pour tous les CHC, quelle que soit leur génération. Les principales questions résiduelles auxquelles les laboratoires ont dû répondre portaient sur une proposition de modification de l'indication, qui a été âprement discutée au sein du PRAC, sur des mesures de minimisation du risque (incidences absolues du risque de thrombose dans la rubrique « précautions d'emploi », une check-list pour les prescripteurs et une carte information pour les patientes).

La proposition d'indication du PRAC de juillet 2013 était la suivante « *la décision de prescrire doit prendre en considération les facteurs de risque individuel chez la femme, et notamment les facteurs*

*de risque de thrombose, et le risque thromboembolique veineux différent en fonction des contraceptifs hormonaux* ». Dans son évaluation des réponses des laboratoires, la France a proposé au PRAC d'octobre, deux types de libellés plus précis, selon le type de progestatifs, afin de recommander la prescription d'un CHC présentant le moins de risque de VTE. L'opinion de la Commission sur ce libellé est requise afin de défendre la position de la France au PRAC. La France propose également de revoir à la hausse les taux d'incidence du risque de VTE, qui sont inférieurs dans les RCP actuels aux taux obtenus dans les études épidémiologiques les plus récentes.

D'autres mesures de minimisation du risque sont proposées (notamment une « check-list » pour le prescripteur afin de l'aider à identifier les contre-indications à la prescription d'un CHC, ainsi que les facteurs de risque de thrombose (âge, tabagisme, BMI...), ainsi qu'une fiche d'information destinée à la patiente afin de la sensibiliser aux signes et symptômes de thrombose).

#### Libellé de la proposition

Pierre AMBROSI salue le travail titanesque fourni et propose d'entamer le débat par la question consistant à réserver les pilules G3 et G4 à la seconde intention.

Pascale DUGAST souhaiterait connaître les arguments des autres pays qui se sont opposés à ce dossier bien étoffé. Peut-être se sont-ils appuyés sur un manque d'études sur certaines G3 et G4.

L'évaluateur de l'ANSM indique que la publication importante et régulière dans la littérature de résultats d'études épidémiologiques, parfois contradictoires, pouvait être un frein à l'établissement d'un libellé trop précis pour la rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » du RCP. Des recommandations nationales voire européennes seraient plus simples à mettre à jour que les AMM. La France a argumenté qu'il n'était pas insurmontable de modifier les AMM régulièrement afin d'avoir des recommandations claires en rubrique 4.1 du RCP et a estimé que la modification de l'indication avait davantage d'impact que la seule correction de la partie du RCP consacrée aux incidences, et était plus pérenne que des recommandations ponctuelles.

Thierry VIAL suppose qu'à ce stade, la France est dans l'obligation de faire des compromis avec les autres pays européens. L'ANSM pense-t-elle réellement que modifier l'indication du RCP en passant les G3 et G4 en deuxième intention aura un vrai impact sur l'attitude des prescripteurs ?

Isabelle YOLDJIAN constate que les recommandations des autorités sanitaires françaises (ANSM, HAS) n'ont pas été suffisamment entendues car le sur-risque thromboembolique veineux est connu depuis de nombreuses années et les prescriptions de 3G/4G ne se sont pas infléchies. Si l'indication n'était pas modifiée, le risque serait qu'à nouveau, on observe une sur-prescription des G3 et G4 un ou deux ans après la crise actuelle, lorsque celle-ci serait oubliée. La modification de l'indication semble être la seule voie d'action qui n'ait pas encore été mise en place.

Thierry VIAL note que les proportions de prescriptions de G3 et G4 en France sont aujourd'hui satisfaisantes, et étaient aux alentours de 30-35 % depuis 2002. L'ANSM a également été aidé par la médiatisation de la problématique. Il doute que les bénéfices s'atténuent aussi rapidement.

Sophie GAUTIER ajoute que le RCP précisera l'existence du problème de risque de VTE et qu'il faudra raisonnablement prescrire le produit le moins risqué. Les différents pays européens s'accordent sur l'existence du risque. Il semble plus honorable de faire appel à la raison des prescripteurs plutôt que de mettre en place une obligation de seconde intention, qui servirait de base médicolegale en cas de recours.

Isabelle YOLDJIAN reconnaît que des avancées ont déjà été réalisées. La France souhaiterait clarifier la formulation du PRAC.

Patrick CARLIER ne comprend pas la volonté de passage en 2<sup>ème</sup> intention des G3 et des G4 sachant que la tolérance, en dehors des problèmes d'accidents thromboemboliques, est équivalente pour toutes les générations.

Isabelle YOLDJIAN répond qu'il n'existe pas d'argument scientifique à proposer une G3 ou une G4 en première intention. L'ANSM a souhaité faire appel au bon sens des médecins et ne pas suspendre les AMM de ces pilules. L'ANSM a considéré que 20 à 30 % de femmes pourraient bénéficier d'une G3

ou d'une G4 en deuxième intention si elles rencontraient un problème de tolérance lié à la prise de G1/G2.

Patrick CARLIER estime que ce taux est déjà atteint ! L'explication donnée sous-entend que les G3 et les G4 seraient effectivement mieux tolérées, en dehors du risque de VTE.

Face aux patientes qui se plaignent en consultation de ne pas supporter une G1 ou une G2, Isabelle YOLDJIAN considère qu'il est utile de maintenir la possibilité pour le médecin de prescrire une G3, en pesant les risques et les bénéfices individuels.

Patrick CARLIER estime que rien n'empêche le médecin informé de prescrire une G3 en première intention. Quelle serait alors l'implication pour le médecin ?

Isabelle YOLDJIAN répond que tel que le libellé est rédigé, il s'agit simplement d'une recommandation. La Commission est sollicitée pour statuer sur la rédaction de la proposition française du libellé.

Philippe LABRUNE demande si des incidents ont été médiatisés dans d'autres pays européens que la France et si l'évolution du nombre d'IVG ainsi que le taux de natalité sont connus depuis le début de la crise.

Isabelle YOLDJIAN indique qu'en juin 2013, le taux d'IVG était stable selon la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS).

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que les derniers chiffres de consommation mentionnent une légère baisse de 1.6 % des ventes de contraceptifs (hors préservatifs) en France sur la période décembre 2012-août 2013 comparativement à la période décembre 2011-août 2012, la diminution des ventes des COC (-4.6%) étant compensée par une augmentation des ventes des autres moyens de contraception.

Pascale DUGAST considère que les autres pays ont peut-être ressenti la proposition française comme un risque de mort annoncée des G3 et G4, ce qui représenterait une importante perte de chiffre d'affaires pour un certain nombre de laboratoires. Elle demande s'il existe des données plus précises sur les différences de bénéfices et d'effets secondaires entre les G2 et les G3 et G4.

L'évaluateur de l'ANSM explique que tous les bénéfices en dehors de la contraception liés aux contraceptifs oraux n'ont pas été étudiés. Si la comparaison des effets sur l'acné ne montre pas de différence, il n'existe pas de données comparatives sur la migraine ou les symptômes prémenstruels. Les enjeux économiques ne sont pas discutés dans les rapports des autorités de santé européennes. Néanmoins on constate que les laboratoires continuent à soumettre des dossiers de demande d'AMM pour des G3 et G4 et commercialisent de nouveau des G2.

Michel DOUSTEYSSIER suppose que les laboratoires ne tarderont pas à mettre en place des études afin de prouver le bénéfice des contraceptifs sur l'acné ou la prise de poids. Leur argumentaire doit reposer sur des études versus placebo, à défaut de reposer sur des comparaisons avec les G2. Concernant les recommandations que l'ANSM demande à la Commission de valider, le prescripteur doit choisir en fonction des données actuelles de la science et aucune des formulations ne le protégera des éventuelles critiques.

Pierre AMBROSI rapporte le sentiment d'un clinicien qui estime que les G3 ont un effet anti-acnéique plus marqué. La littérature est plus nuancée que le rapport de l'ANSM, qui indique qu'il n'existe pas de différence entre les générations de contraceptifs.

Thierry VIAL ajoute que seules certaines G3 ont une indication dans la contraception chez la femme acnéique.

L'évaluateur de l'ANSM précise que leurs essais ont été réalisés versus placebo. Des études solides manquent sur le sujet et les résultats actuels ne sont pas suffisamment solides pour prescrire en première intention une G3 ou une G4.

Hélène BERRUE-GAILLARD indique que les prescripteurs associent généralement les G3 et les G4 à moins d'effets secondaires et une meilleure tolérance. Quels arguments les industries ont-elles

apportées à l'Europe en faveur des G3 et G4 ? De même, elle souhaiterait avoir connaissance des avis du collège national des gynécologues et obstétriciens français. Le sentiment de la population semble être un risque minime et il semble nécessaire de cibler la communication vers la population.

L'évaluateur de l'ANSM signale qu'au cours des dernières années, les femmes se sentaient insuffisamment informées de la part des prescripteurs sur les différences de risques. L'objectif de l'ANSM est de sensibiliser les prescripteurs à cela.

Lorsque un laboratoire dépose une demande d'AMM, Hélène BERRUE-GAILLARD demande s'il doit mener des études comparatives pour démontrer un effet au minimum équivalent au groupe comparateur.

L'évaluateur de l'ANSM explique que les dossiers de demande d'AMM de contraceptifs impliquent des études à un seul bras avec un calcul de taux de grossesse. Aucune étude comparative n'est exigée.

Isabelle YOLDJIAN reconnaît que l'ANSM souhaiterait pouvoir analyser ce type d'études comparatives.

Jean LAFOND éprouve des difficultés à se faire un avis, notamment en raison de la communication tardive des documents. Il prendra une position d'abstention faute de temps et de recul suffisant.

Sophie GAUTIER comprend de la discussion que l'avis de la Commission n'est pas requis sur la prescription des G3 et G4 en deuxième intention mais sur la proposition de libellé de la rubrique 4.1 indication que l'ANSM a envoyée au PRAC la veille.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le PRAC se réunira en octobre et finalisera les discussions sur le libellé 4.1, placé à la suite de l'indication actuelle. La rubrique 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) est déjà très dense et le même libellé placé en rubrique 4.4 aurait moins d'impact qu'en 4.1.

Thierry VIAL suggère alors de le placer dans un encadré, afin de le rendre visible.

Catherine SGRO propose de l'encadrer au début de la rubrique 4.4, puis de dérouler ensuite les précautions d'emploi.

Philippe LABRUNE estime que si l'ANSM veut progresser, elle doit « lâcher du lest » et rendre le message visible, par un encadrement par exemple.

Marie-Laure LAROCHE juge ce dossier très complexe. Tous s'accordent sur l'existence du risque de VTE. Cette évaluation manque de données sur le bénéfice sur les autres symptômes autres que ceux de la contraception. Il s'agit d'une guerre de communication : les recommandations des autorités sanitaires et des sociétés savantes auront-elles plus de poids que celles des industriels ? Les prescripteurs sont perdus depuis quelques mois et manquent de recommandations claires. Dans les esprits, les G3 et G4 sont mieux supportées par les femmes.

Isabelle YOLDJIAN rappelle que les recommandations de l'ANSM et de la HAS sont la prescription de G2 en première intention, avec un dosage en d'éthinylestradiol le plus faible possible. Le suivi des ventes montre que cette recommandation a été suivie. En termes de communication, si l'ANSM obtient une modification de l'indication, les laboratoires devront maîtriser les informations qu'ils communiquent aux prescripteurs aux travers des publicités.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les seuls résultats démontrés pour les G3 et G4 sont l'absence de bénéfice supérieur aux G1/G2 et un risque doublé de VTE.

Sophie GAUTIER estime qu'en l'absence de données sur les autres bénéfices ou effets secondaires, il est difficile de se prononcer.

L'évaluateur de l'ANSM estime que le sur-risque de VTE doit être d'abord pris en compte lors de toute prescription, par rapport à de potentiels bénéfices non démontrés.

Isabelle YOLDJIAN explique qu'un prescripteur n'a pas de raison de prescrire une pilule qui n'a pas de bénéfice supplémentaire à celui d'une G2 (ni sur l'acné, ni sur le poids par exemple) mais a un risque VTE supérieur.

Patrick CARLIER estime que la première partie de cette phrase ne peut pas être affirmée, en l'absence d'études de qualité.

Isabelle YOLDJIAN rappelle qu'en l'absence d'études, on considère qu'il n'existe pas de bénéfice démontré.

Patrick CARLIER estime dans ce cas qu'il ne serait pas utile de conserver les G3 et les G4, dans la mesure où le risque de VTE est plus important et que le seul bénéfice attendu d'un contraceptif oral est d'être contraceptif.

Isabelle YOLDJIAN confirme que l'ANSM aurait dans son raisonnement pu aller jusqu'au retrait des G3 et G4, car il n'existe pas de bénéfice démontré à les prescrire, alors que le risque de VTE est plus élevé. L'ANSM a souhaité laisser la porte ouverte aux patientes qui ne supporteraient pas les G1 ou les G2.

Patrick CARLIER en déduit que sur les assertions d'une femme en consultation, le prescripteur sera autorisé à lui faire prendre un risque double de VTE !

Isabelle YOLDJIAN considère que l'appréciation du bénéfice risque individuel en consultation est fine et ne tient pas compte uniquement de critères subjectifs. L'ANSM souhaite laisser une liberté de prescription, tout en tenant compte des données factuelles de risque.

Patrick CARLIER souligne que les pratiques se sont modifiées depuis que les données de risque ont été communiquées, comme le souhaitait l'ANSM. Les médecins sont capables de juger du rapport bénéfices/risques pour leurs patients, sans avoir de restriction supplémentaire sur leur prescription.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'ANSM souhaite guider les prescripteurs avec des recommandations claires, figurant dans l'AMM.

Sophie GAUTIER estime qu'il s'agit davantage de les contraindre si la prescription est limitée à la deuxième intention.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le libellé en 4.1 proposé par l'ANSM est une recommandation.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que le fait de clarifier les RCP permet de contrôler la communication des laboratoires.

Antoine PARIENTE estime que l'abandon de la volonté de modification des indications clarifie les choses. En effet, le premier document envoyé prévoyait une modification de l'indication et des modifications du RCP, ce qui semblait compliqué voire contradictoire. S'il ne s'agit à présent que de modifier le RCP, le risque de VTE et le bénéfice contraceptif est établi, contrairement aux autres bénéfices qui ne sont pas établis donc qui ne doivent pas être pris en compte. Le fait de laisser les G3 et G4 sur le marché peut bénéficier à certaines personnes qui ne tolèrent pas les G1 et G2. Il prêche pour la position actuelle, avec un renforcement du message sur les risques VTE liées aux G3 et G4. Le fait de le préciser dans un encadré lui paraît intéressant. D'autres instruments de communication autour de ces produits seront nécessaires pour une meilleure efficacité. Par ailleurs, il s'étonne du déplacement du norgestimate et regrette qu'il soit placé sur le même plan que le lévonorgestrel et la noréthistérone pour le risque thromboembolique veineux. Il précise que cette recommandation pour le norgestimate le gêne.

Catherine SGRO ne pense pas que l'ANSM réussisse stratégiquement à intégrer dans les indications le fait que les G3 et les G4 ne soient prescrits qu'en deuxième intention. Elle soutient l'idée de faire passer le message non pas dans les indications mais dans les précautions d'emploi, avec un encadré. Cette stratégie déstabiliserait l'antagonisme des autres Etats quant à la modification des indications. L'ANSM peut gagner la bataille de la communication sur plusieurs terrains, et en premier lieu auprès des sociétés savantes. Elle incite l'ANSM à indiquer que le taux d'IVG et de grossesse n'ont pas augmenté afin de calmer les esprits. Le CNGOF indique sur son site que la recommandation de prescription d'une pilule G2 en première intention est justifiée, compte tenu du

sur-risque de VTE observé sur les G3 et les G4. Globalement, elle se dit gênée de la difficulté à trouver la place et entendre la voix des sociétés savantes au sein des travaux des différentes Commissions.

Ensuite, elle s'enquiert des marges de manœuvre qu'ont les pays vis-à-vis de l'Europe par rapport à l'utilisation d'un certain nombre de produits. Elle considère que les recommandations de la HAS ont été efficaces. Ensuite elle constate des récurrences de thromboses chez des femmes qui avaient déjà fait un accident sous pilule, des thromboses chez des femmes qui présentaient tous les facteurs de risque... Pour une femme, une bonne pilule n'a pas d'effets secondaires.

Enfin, elle demande si l'ANSM dispose d'informations sur les risques dysmétaboliques des G3 et G4 et les relie aux risques de cancer. Elle invite l'ANSM à ne pas les négliger.

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'il existe des données sur l'impact métabolique des CHC (au plan lipidique par exemple), mais rappelle que l'évaluation des bénéfices et des risques repose sur les événements cliniques. Concernant le risque de cancers, il existe des études épidémiologiques.

Catherine SGRO insiste sur la nécessité de retravailler les modalités de prescription de la contraception au sens général.

Isabelle YOLDJIAN ajoute que l'ANSM essaie de travailler en concertation avec le CNGOF et différentes sociétés savantes.

Thierry VIAL soutient Catherine SGRO sur la position « plus mitigée » que l'ANSM doit tenir vis-à-vis de l'Europe et est favorable à l'encadrement au libellé proposé. Une discussion aura probablement lieu à terme sur la classification des contraceptifs en génération, aujourd'hui contestable. Il serait plus censé de les classer suivant leur risque VTE.

Pierre AMBROSI estime que la dernière version des propositions de l'ANSM est moins problématique car plus nuancée mais fait néanmoins part de deux réserves. La première concerne l'absence d'information sur le rapport du rapporteur. La seconde est qu'il s'interroge sur l'impact de santé publique d'une modification du RCP, noyée dans des centaines de lignes. Une campagne de presse ou l'action quotidienne de la Sécurité Sociale vers les prescripteurs serait peut-être plus efficace.

Avant de discuter des deux documents remis sur table relatif à la check-list du prescripteur et de la fiche information de la patiente, il propose de procéder à un vote sur le libellé que proposera l'ANSM au PRAC et il demande si certains souhaitent reporter le vote.

Jean LAFOND indique qu'il s'abstiendra si le vote a lieu ce jour et demande si ce vote a une contrainte de temps.

Isabelle YOLDJIAN rappelle que le rapport a été finalisé la veille. Si le vote est ajourné, il ne pourra pas être pris en compte car le dossier passe à la séance du PRAC de début octobre.

David MORELLE confirme les contraintes posées par les calendriers européens. Il est nécessaire de concilier la saisie de la commission pour avis en amont du PRAC dans des délais contraints ou après le PRAC, où il ne peut s'agir alors que d'une information de la commission.

A défaut des documents, Hélène BERRUE-GAILLARD suggère de communiquer en amont les sujets qui seront discutés en Commission.

David MORELLE répond que cela est possible.

Catherine SGRO estime que la Commission doit prendre aujourd'hui une décision sur le plan stratégique de rédiger un encadré en 4.4. Le contenu de l'encadré peut être discuté ensuite.

Thierry VIAL confirme que dans cette perspective, il n'est pas nécessaire de reporter le vote.

Pierre AMBROSI reconnaît que l'enjeu du vote a évolué. Il note que la majorité des votants semble favorable à procéder à un vote aujourd'hui et que personne n'est opposé à un vote à main levée. Il demande si l'ANSM avait envisagé de placer son libellé en 4.4 et invite la Commission à se prononcer sur la formulation proposée dans l'encadré.

Isabelle YOLDJIAN explique qu'il s'agissait initialement d'apporter une modification à la rubrique 4.1. « indications thérapeutiques ». Elle propose de rester sur cette modification vis-à-vis du PRAC puis de proposer en l'absence de consensus un encadré en rubrique 4.4 « précautions d'emploi ».

Catherine SGRO répète qu'il est plus stratégique de se positionner dès à présent sur un encadré en 4.4 et estime que la formulation diffère selon que l'encadré est en 4.1 ou en 4.4.

Pascale DUGAST estime que dans le document reçu, la présentation des modifications d'AMM proposée par le PRAC en rubrique 4.4 pourrait servir de base. Il pourrait être encadré et mis en gras.

L'évaluateur de l'ANSM considère que la proposition de l'ANSM va plus loin. Les Anglais étaient surtout gênés par l'introduction d'une notion de deuxième intention.

Pierre AMBROSI demande si les messages véhiculés dans l'encadré – dont la formulation pourra être affinée - conviennent aux membres de la Commission.

Michel DOUSTEYSSIER ne saisit pas l'intérêt de distinguer plusieurs catégories d'utilisatrices. Le message focalisé sur les « *first-users* » semble donner un blanc-seing à toutes les autres utilisatrices.

L'évaluateur de l'ANSM explique que plusieurs pays souhaitaient avoir une recommandation ciblée sur la première prescription de CHC, où le risque est le plus élevé. Une phrase plus générale aurait introduit la notion de switch. Le focus est fait sur les « *first-users* » mais le prescripteur devra prendre en compte le sur-risque dans ses futures prescriptions à une femme déjà sous G3 ou G4.

Sophie GAUTIER considère alors que la proposition du PRAC de juillet est plus juste car elle permet de considérer le risque pour toutes les femmes.

L'évaluateur de l'ANSM indique que la proposition du PRAC de juillet est trop complexe et difficile dans sa compréhension, sans apporter de recommandation claire pour les prescripteurs.

Isabelle YOLDJIAN précise que cette proposition est en effet interprétée différemment en fonction des interlocuteurs.

Sophie GAUTIER suppose que l'objectif est de recommander pour chaque femme une prescription de pilule présentant le moins de risque de VTE et doute alors de l'intérêt d'apporter dans le message principal des précisions pour les « *first-users* » et les femmes présentant un risque « *base-line* ». Le message doit contenir une recommandation générale et une recommandation détaillée qui incitera le prescripteur confronté à un problème de switch à se rendre dans une rubrique précise ou se conformer à des recommandations françaises ou européennes.

L'évaluateur de l'ANSM explique que cibler les premières prescriptions et les femmes présentant un risque de base plus élevé est à même d'obtenir un consensus au sein du PRAC. Le libellé français est plus clair pour les prescripteurs que la proposition du PRAC de juillet. De nouvelles discussions auront lieu au PRAC d'octobre.

Sophie GAUTIER propose de compléter la proposition du PRAC de juillet en la complétant par la prise en compte du risque inhérent au contraceptif prescrit en comparaison aux autres contraceptifs

Michel DOUSTEYSSIER suggère d'ajouter la phrase « *et dans une moindre mesure pour toutes les femmes* ».

Isabelle YOLDJIAN note l'ensemble des arguments avancés par la Commission.

Pierre AMBROSI conclut que cette proposition de texte est évolutive. Il poursuit le tour de table et demande si dans ses grandes lignes le texte proposé convient aux membres de la Commission.

Dans la mesure où la situation du norgestimate n'est pas tranchée, Antoine PARIENTE annonce qu'il s'abstiendra.

*La Commission de Suivi considère que la proposition de l'ANSM est adoptée par la majorité des membres présents moins 3 abstentions. Antoine PARIENTE, Jean LAFOND et Hélène BERRUE-GAILLARD s'abstiennent sur ce vote.*

Sophie GAUTIER insiste sur l'importance de l'encadré dans le RCP et souhaite qu'un vote ait lieu à ce sujet.

Pierre AMBROSI invite la Commission à se positionner sur le fait que le texte figure dans un encadré.

*La Commission de Suivi se prononce favorablement à la majorité moins 2 abstentions des votants sur le fait que le texte figure dans un encadré, Jean LAFOND et Hélène BERRUE-GAILLARD s'abstiennent sur ce vote.*

Catherine SGRO estime que le seul intérêt de l'avis de la Commission est de positionner cet encadré en 4.4 et souhaite que la Commission se prononce sur son positionnement.

Pierre AMBROSI propose de voter sur le positionnement de cet encadré soit dans la rubrique indications (4.1), soit dans la rubrique mises en garde et précautions d'emploi (4.4). Il précise que s'abstiendra compte tenu de sa position sur l'impact des RCP sur la santé publique.

*La Commission de Suivi se prononce favorablement à la majorité des votants moins 3 abstentions sur le positionnement de cet encadré dans la rubrique mises en garde et précautions d'emploi (4.4). Pierre AMBROSI, Jean LAFOND et Hélène BERRUE-GAILLARD s'abstiennent sur ce vote.*

Patrick CARLIER demande si le texte sera communiqué aux membres de la Commission avant le PRAC.

Isabelle YOLDJIAN rappelle que la décision finale revient au Directeur général. Elle doute être en mesure de transmettre les propositions finales juste avant le PRAC, mais assure qu'un retour pourra leur être fait.

#### Check-list destinée aux praticiens et fiche d'information destinée aux patientes

Pierre AMBROSI invite les membres de la Commission à s'exprimer sur ces documents.

Thierry VIAL demande si la France peut élaborer une *check-list* de manière indépendante vis-à-vis de l'Europe ou si cette liste fait partie du RCP et entre dans la procédure européenne.

L'évaluateur de l'ANSM répond que l'Europe essaie de mettre en place une *check-list* commune. Elle pourrait être élaborée indépendamment, mais l'objectif est d'avoir une convergence des travaux.

Thierry VIAL invite l'ANSM à préciser la formulation du point 5 qui fait référence à l'histoire familiale d'accident thromboembolique veineux ou artériel parmi les proches. Dans le point 7, il paraît nécessaire de citer des médicaments (neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs...) pour lesquels l'association aux risques de thrombose veineux ou artériels est clairement démontrée.

Catherine SGRO estime que sur le document d'information des patientes, les facteurs de risques liés à la pilule devraient être mis en exergue.

L'évaluateur de l'ANSM explique que cela relève d'un choix, dans la mesure où un renvoi est fait vers la notice d'utilisation afin d'avoir un document concis.

Catherine SGRO ne partage pas cette position. L'identification de facteurs de risque pour la contraception orale est l'information la plus importante pour une femme avant de se faire prescrire une pilule.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'idée était de voir ces facteurs de risque avec le médecin lors de la consultation. La patiente peut s'y référer dans la notice du produit.

Antoine PARIENTE souhaite disposer d'un temps plus long pour examiner ces documents.

Isabelle YOLDJIAN informe les membres de la Commission qu'ils peuvent faire parvenir leurs commentaires sur ces documents à l'ANSM pour le 2 octobre.

Marie-Laure LAROCHE partage la position de Catherine SGRO.

Philippe LABRUNE adopte la même position que Thierry VIAL sur la problématique des antécédents familiaux.

Sophie GAUTIER est favorable au principe d'une information pour le médecin et pour la patiente, mais estime avoir besoin de davantage de temps pour les examiner. Il lui paraît dangereux de citer en 8a la prédisposition à un accident thromboembolique veineux ou artériel avec une mutation visible sur un bilan de thrombophilie qui n'est réalisé qu'une fois l'accident survenu. Ce point de la check-list signifierait qu'il est nécessaire de faire systématiquement un bilan de thrombophilie avant de se faire prescrire une pilule. Il est nécessaire d'ajouter une notion de « mutation connue ». Concernant l'information aux patientes, elle confirme qu'il est nécessaire de reprendre les principaux facteurs de risque. Dans le Nord, certains gynécologues prescrivent une pilule en précisant que si la patiente fume ou est obèse, l'ordonnance ne doit pas être délivrée par le pharmacien.

Isabelle YOLDJIAN précise que l'objectif n'est pas de faire une recherche systématique de thrombophilie. La formulation pourra être modifiée en intégrant la notion de « déficit connu ».

Jean LAFOND estime qu'un certain temps de réflexion est nécessaire. Le collectif des associations interviendra sur la forme de document.

Hélène BERRUE-GAILLARD estime qu'il serait pertinent d'indiquer les facteurs de risques chiffrés dans ces documents (ex. pour le risque de base et risque accru de x% avec le tabac...). Les femmes ont besoin de prendre conscience du risque qu'elles encourent.

L'évaluateur de l'ANSM estime que cette information complexifierait encore le message.

Michel DOUSTEYSSIER considère que la notice d'information à la patiente complète l'information existant dans les boîtes de pilules et n'est pas gêné par l'absence de rappel des facteurs de risque. La *check-list* lui paraît inappropriée à la prescription car elle est très axée sur un facteur de risque. Elle ne mentionne par exemple pas les cancers du sein. Le médecin prescripteur ne se positionne pas sur le seul risque de thrombose embolique et examine également les antécédents familiaux de cancer du sein. Si on doit recommander aux prescripteurs d'utiliser une *check-list*, celle-ci doit être exhaustive. Telle qu'elle est conçue, il ne voit pas comment cette *check-list* peut être utilisée dans le cadre d'une consultation de prescription de contraception orale.

Isabelle YOLDJIAN indique que l'examen de la base nationale de pharmacovigilance a montré que de nombreux accidents thromboemboliques étaient survenus chez des femmes qui avaient des facteurs de risque de thromboses (surpoids, lupus, tabagiques et de plus de 40 ans) et à qui une pilule contraceptive avait été prescrite. Tous ces facteurs de risques ne sont pas connus de tous et il est important de les rappeler. La prescription d'un contraceptif doit prendre en compte l'ensemble des risques.

Hélène BERRUE-GAILLARD estime que ces informations peuvent être travaillées avec les collègues de gynécologie et de généralistes.

Thierry VIAL estime qu'il est fondé d'insister sur les facteurs d'évitabilité plutôt que les facteurs de risque.

Sophie GAUTIER comprend la réserve de Michel DOUSTEYSSIER, car le risque majeur de thrombose n'est pas le plus fréquent (versus acné et prise de poids).

Pascale DUGAST estime qu'il conviendrait de préciser qu'il s'agit d'une *check-list* spécifique au risque thromboembolique. Elle demande s'il est prévu de modifier les instructions contenues dans la boîte. La fiche d'information proposée doit en effet servir à comprendre les instructions contenues dans la boîte de contraceptifs. Par ailleurs, une femme qui prend la pilule ne la prend pas comme une patiente malade et ne lira pas la RCP. Aussi, la fiche synthétique doit l'inviter à lire la RCP.

L'évaluateur de l'ANSM répond que la fiche est un outil supplémentaire en plus de la notice, qui contient déjà un grand nombre d'informations. La modalité de diffusion de cette fiche n'a pas encore été établie. Différents canaux de diffusion peuvent être utilisés.

Pierre AMBROSI considère que la *check-list* est longue et savante et risque de ne pas être lue. Certains items pourraient être regroupés (ex : facteurs de risque d'athérosclérose), d'autre écartés comme la recherche de thrombophilie, qui n'a plus sa place dans les recommandations internationales. La fiche d'information aux femmes présente trop de symptomatologie du quotidien et risque de pousser toutes les femmes prenant la pilule à aller aux urgences au moindre symptôme. Il invite l'ANSM à se centrer sur les symptômes spécifiques de l'embolie pulmonaire, de l'AVC et de l'infarctus du myocarde.

Thierry VIAL partage l'opinion de Pierre AMBROSI et rappelle que l'embolie pulmonaire est un des diagnostics les plus difficiles à faire.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'idée initiale est de sensibiliser les femmes aux signes qui pourraient les alerter. Il interroge la Commission sur la teneur du principal message à faire passer aux femmes.

Pierre AMBROSI cite une dyspnée aigue totalement inhabituelle, une douleur thoracique aigue inhabituelle, une syncope, un gonflement d'une jambe.

Pascale DUGAST rappelle que ces informations sont déjà contenues dans les notices d'information des boîtes de contraceptifs.

Pierre AMBROSI estime que la Commission peut au minimum voter sur le principe de la *check-list*.

Anne-Laure LAROCHE suggère de mettre en place une *check-list* partagée entre la femme et son médecin, qui permettrait de faire conscience à la femme des risques encourus et responsabiliserait les deux parties. La participation du patient permet souvent d'éviter des erreurs médicamenteuses.

Catherine SGRO confirme l'intérêt d'un outil permettant aux professionnels de santé et aux patients d'être impliqué dans un même objectif.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'ANSM a souhaité présenter cette *check-list* sous la forme d'une liste de questions permettant d'induire une conversation entre le médecin et sa patiente.

Isabelle YOLDJIAN explique que l'objectif est de guider les prescripteurs et que la patiente sache reconnaître les signes d'une éventuelle thrombose. Elle note la proposition consistant à élaborer un document commun.

Patrick CARLIER demande par quel biais cette *check-list* arrive en consultation et si elle est opposable aux médecins.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les canaux de diffusion n'ont pas encore été définis. L'objectif n'est pas de se substituer à l'expertise des médecins lors de la consultation mais de leur apporter des outils supplémentaires en rappelant les principaux risques.

Sophie GAUTIER suggère à l'ANSM d'adopter un message commun avec la HAS, qui fournit déjà aux prescripteurs deux outils pour la prescription des contraceptifs.

Isabelle YOLDJIAN indique que ces documents de la HAS ont été élaborés en collaboration avec l'ANSM. Les canaux de distribution ne sont pas encore identifiés (délivrance par le pharmacien...)

Pierre AMBROSI considère que cette *check-list* devrait être faite pour de nombreux médicaments aux effets indésirables préoccupants. Or elle existe déjà dans le Vidal par l'intermédiaire des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi. Il doute que les généralistes ne soient pas informés du fait qu'ils ne doivent pas prescrire la pilule à une femme fumeuse ou obèse. Certains se laissent probablement forcer la main par leurs patientes.

Isabelle YOLDJIAN insiste sur le fait que l'ANSM n'ostracise aucun corps médical. Simplement, l'analyse des cas de la base nationale de pharmacovigilance montre que la majorité des patientes avait des facteurs de risques évitables.

Thierry VIAL confirme que sur dix cas, le seul cas notifié est celui qui n'a aucun facteur de risque. En effet, pour les neuf autres cas, les médecins considèrent que la présence d'un facteur de risque est une explication suffisante.

Dans l'attente d'information sur ses modalités de diffusion de la *check-list*, Pierre AMBROSI propose à la Commission de surseoir au vote sur le principe d'une *check-list* concernant le risque thromboembolique des contraceptifs oraux.

Isabelle YOLDJIAN indique aux membres de la Commission qu'elle leur transmettra les documents afin de pouvoir les travailler.

#### **4.2 Métopropramide : arbitrage européen (pour information)**

*Nathalie DUMARCET, du département INFHEP, intervient pour l'ANSM.*

Nathalie DUMARCET propose de réaliser un retour d'information sur un arbitrage européen relatif à l'évaluation du bénéfice/risque du métopropramide. Le métopropramide (produit princeps Primpéran®) a obtenu une première AMM en 1964. Les deux enquêtes de pharmacovigilance ont été menées en France en 1996 et en 2004 ont mis en évidence une prépondérance des effets extrapyramidaux chez les enfants, avec un mésusage en pédiatrie (formes pharmaceutiques inadaptées, posologies/intervalles entre les prises non respectées). Des mesures nationales ont été prises en juillet 2007 avec un passage du produit en liste I, une révision du RCP des formes à 10 mg, une contre-indication chez le nourrisson, l'enfant dans les nausées et vomissements (NV) hors oncologie, et le nourrisson et l'enfant de moins de 20 kg dans les NV retardés post-chimiothérapies. Les messages de mise en garde ont été renforcés dans le RCP. Une information a été adressée aux professionnels de santé et une modification de la formulation solution buvable a été demandée pour l'usage pédiatrique (2 formulations distinctes avec pipette graduée mise sur le marché en octobre 2010).

Les mesures de minimisation du risque chez l'enfant ont déclenché la révision du bénéfice/risque du métopropramide dans le cadre d'un article 45 de la réglementation européenne. Au terme de cette réévaluation, l'indication retenue par la Commission européenne a été le traitement des NV post-opératoires chez l'enfant à partir de un an. Cet arbitrage européen s'est décliné au niveau national avec un avis de la Commission AMM d'octobre 2011, qui a contre-indiqué le métopropramide chez l'enfant (jusqu'à 18 ans). La suspension des formes pédiatriques a pris effet en février 2012 en France.

Enfin, la France a lancé une réévaluation du métopropramide pour l'adulte, qui relève de l'article 31 de la réglementation européenne, avec la France comme Etat rapporteur et le Royaume-Uni comme co-rapporteur. Les discussions avec les firmes ont duré un an et demi et se sont achevées en juillet 2013.

Le CHMP a pris en compte le profil neurologique connu et reconnu du métopropramide, avec des symptômes extrapyramidaux précoces notamment chez l'enfant, des dyskinésies tardives, de très rares cas d'effets indésirables cardiovasculaires sévères en particulier avec formes injectables, un lien entre l'utilisation au long cours et un risque augmenté de survenue d'effets neurologiques.

Au final, le CHMP a retenu un avis favorable chez l'adulte :

- Pour la forme injectable : la prévention des NV post-opératoires, le traitement symptomatique des NV, incluant les NV induits par une crise migraineuse et la prévention NV induits par une radiothérapie,
- Pour la forme orale : prévention des NV retardés induits par les antimétopropramiques, prévention des NV induits par une radiothérapie et traitement symptomatique des NV, incluant les NV induits par une crise migraineuse. Dans les crises migraineuses, le métopropramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption.

Chez l'enfant, de 1 à 18 ans, les indications retenues sont :

- Pour la forme injectable : le traitement, en seconde intention, des NV post-opératoires avérés,
- Pour la forme orale : la prévention, en seconde intention, des NV retardés induits par les antimotilitiques.

Les formes pédiatriques qui avaient été retirées du marché français reviendront probablement suite à cet arbitrage européen. Les firmes devront fournir des dispositifs adaptés aux formes pédiatriques.

Les indications non retenues chez l'adulte sont :

- La prévention des NV aigus induits par la chimiothérapie,
- Les pathologies chroniques qui augmentent le risque (troubles de la motilité gastro-intestinale incluant la gastroparésie, le reflux gastro-oesophagien et dyspepsie et les adjuvants dans les procédures chirurgicales et radiologiques).

Les indications non retenues chez l'enfant sont :

- La prescription avant un an,
- Les autres pathologies en dehors de la chimiothérapie et du post-opératoire, y compris le reflux gastro-oesophagien et les troubles de la motilité gastro-intestinale

Cet avis suppose que les formes présentant un dosage important seront supprimées du marché (suppositoires à 20 mg, formulations liquides orales concentration > à 1 mg/ml et formulations injectables concentration > à 5 mg/ml).

La mise en œuvre de ces dispositions consiste à modifier les RCP des spécialités à base de métoclopramide, de mettre à disposition un dispositif adapté à l'enfant et d'informer les professionnels de santé de ces mesures. Le Comité a remis un avis à l'Europe qui devait être adopté par la Commission européenne : entre temps, un laboratoire pharmaceutique a demandé en août un ré-examen de cette réévaluation, ce qui bloque la décision finale. Un nouveau rapport est attendu début novembre, avec de nouveaux rapporteur et co-rapporteur.

Cette décision impactera plusieurs spécialités pharmaceutiques, avec un retrait pour certaines en surdosage et une modification pour d'autres. L'ANSM demande aux firmes de lui soumettre leur dispositif d'adaptation chez l'enfant.

Hélène BERRUE-GAILLARD demande si la forme suppositoire à 10 mg peut être prescrite dans certaines maladies pédiatriques rares.

Nathalie DUMARCET explique qu'il n'existe pour le moment sur le marché pas de forme suppositoire adaptée à l'enfant.

Marie-Laure LAROCHE demande si le recours du laboratoire signifie que toutes les propositions risquent d'être repoussées. La démarche aura duré trois ans !

Nathalie DUMARCET confirme que tout est suspendu dans l'attente du résultat. La France est assez bien protégée car cette spécialité avait été interdite chez l'enfant, même si elle va revenir. Les indications chez l'adulte varient peu des indications actuelles.

Philippe LABRUNE estime que les médecins se sont bien habitués à ne pas utiliser le métoclopramide chez l'enfant.

Nathalie DUMARCET assure que la France s'est opposée jusqu'au bout au retour du métoclopramide chez les enfants et souhaitait maintenir la contre-indication de 0 à 18 ans.

Thierry VIAL précise que le retour du métoclopramide chez l'enfant est très limité aux nausées et vomissements en chimiothérapie et radiothérapie. Il serait même envisageable de les passer en réserve hospitalière.

Nathalie DUMARCET précise que les conditions de prescription et de délivrance pourront être discutées au niveau national.

Pierre AMBROSI craint que le fait que l'Europe autorise à nouveau un médicament que la France avait retiré du marché ne ternisse l'image de la France. N'aurait-il pas été plus judicieux de lancer la procédure européenne avant de suspendre l'utilisation chez les sujets de moins de 18 ans ?

Philippe LABRUNE rappelle qu'à un certain temps, le Primpéran® coulait par « hectolitres » pour les reflux gastro-oesophagiens et pour les vomissements des gastroentérites ! Les conditions de son retour sont beaucoup plus restreintes. La communication doit le préciser.

Nathalie DUMARCET confirme que les pratiques diffèrent entre les pays européens. Les médecins ont compris qu'on pouvait s'en passer en pédiatrie.

*Jean LAFOND quitte la séance à 16 heures 15.*

#### **4.3 Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion du 02 au 05 septembre 2013 (pour information)**

L'évaluateur de l'ANSM fait part des principaux sujets discutés au PRAC qui s'est tenu entre le 2 et le 5 septembre 2013.

Concernant l'arbitrage européen des solutés Numetah® destinés à la nutrition parentérale, la forme utilisée chez les nouveau-nés prématurés (13 %) serait trop dosée en magnésium et conduirait à un risque d'hypermagnésémie. Celle-ci sera donc suspendue dans l'attente d'une reformulation (elle a déjà fait l'objet d'un rappel de lots en juin dernier). En revanche, le rapport bénéfice/risque de la forme à 16 % utilisée chez des nouveau-nés à terme et les nourrissons de moins de 2 ans est toujours jugé favorable à condition que des mesures de minimisation du risque supplémentaires soient mises en place.

L'arbitrage relatif aux bêta-2-mimétiques est quasiment finalisé. Le rapport bénéfice/risque des formes orales et suppositoires est jugé défavorable dans la menace d'accouchement prématuré, en raison de leur efficacité non démontrée et de leurs effets indésirables cardiovasculaires. En revanche, pour les formes parentérales, le rapport bénéfice/risque demeure favorable avec des restrictions d'utilisation (notamment une durée d'utilisation réduite à 48 heures et une surveillance des patientes). Le dossier sera discuté par le CMDh en octobre. En l'absence de consensus, la position de la majorité du CMDh sera transmise à la Commission européenne qui rendra la décision finale.

A la suite de la réévaluation au niveau national de la bromocriptine dans l'indication de l'inhibition de la lactation, l'ANSM a initié un arbitrage européen, en raison des effets indésirables rares mais parfois graves au niveau cardiovasculaire, neurovasculaire ou psychiatrique et dans une indication où il s'agit de mettre un terme à un mécanisme physiologique. Les Pays-Bas et la France ont été respectivement désignés rapporteur et co-rapporteur. Les premières discussions au PRAC devraient intervenir au premier trimestre 2014.

Un signal concernant la nicardipine utilisée hors AMM comme traitement tocolytique a également été discuté au PRAC. En effet, à la suite d'un signal issu de la détection automatisée des signaux sur la base de données européenne Eudravigilance et relatif à la survenue d'œdème aigu pulmonaire (OAP) lors de l'utilisation hors AMM de la nicardipine pendant la grossesse comme traitement tocolytique, les données disponibles ont été analysées et présentées au PRAC. Compte-tenu des propriétés pharmacologiques de ce médicament et des cas d'effets indésirables colligés, le rôle de la nicardipine dans la survenue des OAP ne peut pas être écarté. La plupart des cas rapportés concernent la voie injectable, mais il n'existe pas d'argument pour penser que le risque diffère selon la voie d'administration. Par conséquent, le PRAC a recommandé que les rubriques « Grossesse » et « Effets indésirables » des résumés des caractéristiques des produits contenant de la nicardipine, quelle que soit la voie d'administration, soient mis à jour afin de mentionner le risque de survenue d'OAP en cas d'utilisation comme agent tocolytique, en particulier en cas de grossesses multiples ou d'utilisation concomitante de bêta-2 mimétiques.

Enfin, l'évaluation du dernier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) de Valdoxan® (agomélatine) a été présentée au PRAC. Cette présentation a été l'occasion de rappeler que l'efficacité clinique de Valdoxan® est modeste et n'est pas démontrée chez les patients âgés de plus de 75 ans. Le profil de sécurité de ce produit reste marqué par le risque hépatotoxique, connu depuis l'octroi de l'AMM. Les données présentées et évaluées au cours du PRAC ont amené une nouvelle fois à renforcer les mesures de minimisation autour de ce produit, notamment en introduisant une nouvelle contre-indication lorsque les transaminases sont supérieures à plus de trois fois la normale, en mentionnant que ce produit ne doit pas être prescrit chez les patients âgés de plus de 75 ans, en

ajoutant que le risque d'atteinte hépatique sévère dans la rubrique « Effets indésirables ». Les modifications qui seront adoptées par le CHMP feront l'objet d'une nouvelle lettre aux professionnels de santé.

Pierre AMBROSI demande si d'autres cas d'OAP ont été signalés avec la nicardipine en dehors de la grossesse.

L'évaluateur de l'ANSM indique que la grande majorité des cas d'OAP rapportés, l'ont été dans un contexte d'utilisation au cours d'une grossesse.

Sophie GAUTIER demande si par ailleurs il a été demandé au laboratoire de mener des études supplémentaires.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative.

## **5 Questions diverses**

Pas de question diverse.

*La séance est levée à 16 heures 25.*

---

## Réévaluation européenne du bénéfice/risque des Contraceptifs Estroprogestatifs

### Avis n°2013- 12

---

Dans le cadre de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des contraceptifs estroprogestatifs contenant un des progestatifs suivants, quelle que soit la voie d'administration et l'estrogène associé :

- chlormadinone, désogestrel, diénogest, drospirenone, étonogestrel, gestodène, nomégestrol, norelgestromine ou norgestimate

les conclusions de l'évaluation de l'ANSM (France co-rapporteur) actualisées en vue d'une deuxième présentation au Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC d'octobre 2013) et les modifications de l'indication proposées ont été présentés aux membres de la commission. Compte tenu du calendrier de la procédure d'arbitrage européen, le rapport adressé aux états membres le 23 septembre n'a pas été envoyé en amont de la réunion aux membres de la commission. Néanmoins, après présentation en séance, l'avis des membres de la commission a été sollicité afin de recueillir des arguments supplémentaires pour défendre la position de la France sur la proposition de libellé d'indication des contraceptifs oraux combinés (COC) de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération proposé par France lors de ce second tour lors de la réunion du PRAC d'octobre 2013.

#### **Résumé des conclusions du premier tour de l'arbitrage (PRAC de juillet 2013)**

L'ensemble des données disponibles (données d'exposition, données de pharmacovigilance, études pharmaco-épidémiologiques publiées ou non) a fait l'objet d'une analyse divergente dans ses conclusions par la France (Co-Rapporteur) et le Royaume-Uni (Rapporteur) qui étaient en charge de l'évaluation du dossier. Les résultats de ces rapports ont été présentés lors de la réunion du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) du mois de juillet 2013. La majorité des membres ont conclu à un rapport bénéfice/risque favorable pour l'ensemble des produits concernés accompagné des mesures suivantes : modifications du résumé des caractéristique du produit (RCP) portant sur les indications thérapeutiques des COCs et sur les précautions d'emploi, ainsi que des mesures de minimisation du risque (notamment une check-liste pour le prescripteur ainsi qu'une fiche d'information destinée à la patiente). Ces modifications seront examinées en octobre 2013 par le PRAC puis par le comité des médicaments à usage humain (CHMP). La décision finale sera adoptée par la commission européenne.

#### **Modification de la rubrique 4.1**

- Proposition du PRAC (Juillet 2013) visant à inclure la mention suivante dans les RCP des produits concernés :

*"The decision to prescribe [product name] should take into consideration the individual woman's current risk factors, particularly those for thromboembolism, and its risk of Venous Thromboembolism (VTE) compared with other Combined Hormonal Contraceptive (CHCs) (see sections 4.3 and 4.4)."*

- Proposition de la France (Septembre 2013)

For all Combined Oral Contraceptive (COC) except levonorgestrel-, norethisterone- or norgestimate COCs and those with an unknown risk: “ *In first ever users or in women with an increased baseline risk of VTE, it is recommended to prescribe a COC with a documented lower VTE risk (levonorgestrel-, norethisterone- or norgestimate-containing) (see section 4.4), due to the increased risk of VTE of [Product name].*”

For Chlormadinone/Ethinylestradiol (EE), Dienogest/EE, Dienogest/Estradiol valerate and Nomégestrol acetate/Estradiol (E2) containing COCs:

“ *In first ever users or in women with an increased baseline risk of VTE, it is recommended to prescribe a COC with a documented low VTE risk (levonorgestrel-, norethisterone- or norgestimate-containing) (see section 4.4), due to the unknown risk of VTE of [Product name].*”

### **Avis de la commission**

La commission prend acte des conclusions du rapport telles que présentées en séance.

La commission suit l'avis de l'ANSM de renforcer l'information relative au risque thromboembolique et émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents moins trois abstentions sur le libellé proposé par la France. Deux des membres de la commission souhaitent que ces recommandations soient étendues à l'ensemble des femmes candidates à une contraception par COC, au-delà des « first ever users » et des femmes à risque élevé de VTE.

S'agissant de la stratégie de la France à défendre lors de la réunion du PRAC d'octobre, les membres de la commission sont favorables à une information renforcée dans un encadré (à l'unanimité des membres présents moins 2 abstentions) en rubrique 4.4 – précautions d'emploi (à l'unanimité des membres présents moins trois abstentions) plutôt qu'en rubrique 4.1 – indications.

De plus, la commission recommande qu'une communication unique émane des autorités de santé en lien avec les sociétés savantes afin de définir les modalités de prescription de la contraception en France.

Les membres de la commission feront part ultérieurement de leurs commentaires sur les 2 documents présentés en séances (check-list pour les prescripteurs et fiche d'information patient)

Pierre AMBROSI  
Président de la Commission de suivi  
du rapport entre les bénéfices et les risques  
des produits de santé