

Séance n°11
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfiques et les risques
des produits de santé

Compte-rendu de la séance du 14 octobre 2014

Approuvé le 25 novembre 2014

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
Véronique MICHOT
Antoine PARIENTE
Thierry VIAL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Loïc DE CALAN
Catherine SGRO

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Dominique MARTIN, Directeur général
Patrick MAISON, Direction de la surveillance (SURV), directeur

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

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (COCOM)
Emilie NENOFF, pôle COCOM, coordonnateur Conseil et Commissions
Patricia ESTRELLA, pôle COCOM, gestionnaire
Hédia MIZOURI, pôle COCOM, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Arnaud BATZ, Direction de la surveillance (SURV), représentant PRAC
Lotfi BOUDALI, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie (CARDIO),
chef d'équipe produits cardiovasculaire, thrombose et métabolisme
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
(ONCOH), chef d'équipe produits oncologie et radiopharmaceutiques
Brigitte HEULS, directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et cosmétiques (DMTCOS)

Autres participants :

Assia ALLALOU, Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS), équipe
produits dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies, évaluatrice contrôle de conformité
Tessy BENSABAT, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
(ONCOH), équipe produits oncologie, radiopharmaceutiques, évaluatrice pharmacovigilance

Virginie DI BETTA, Direction DMTCOS, chef d'équipe produits dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies

Bich-Hang PHAM, Direction de la surveillance (SURV), pôle pharmacovigilance et addictovigilance, évaluatrice

Camille SCHURTZ, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie (CARDIO), équipe produits cardiovasculaire, thrombose et métabolisme, évaluatrice

Maud DRAPIER, société UBIQUS, rédactrice

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Julien ROCTON, Films de l'Arche

Autres participants invités :

Philippe TRACOL, représentant de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT)

Ordre du jour réalisé

1	INTERVENTION DU DIRECTEUR GENERAL DOMINIQUE MARTIN	4
2	RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE PRAC (COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) LORS DES REUNIONS DE JUILLET, SEPTEMBRE ET OCTOBRE 2014 (INFORMATION)	5
3	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 1^{ER} JUILLET 2014 (AVIS)	6
4	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	6
5	DOSSIERS THEMATIQUES	6
5.1	Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé	6
5.1.1	Révision du rapport bénéfice/risque du Distilbène® indiqué dans le traitement du cancer de la prostate (Avis)	7
5.1.2	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de 5 spécialités indiquées dans le traitement de l'hypotension orthostatique (Avis)	11
5.2	Surveillance et contrôle de certains dispositifs médicaux	18
5.2.1	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal (Avis)	18

Le Président ouvre la séance à 13 heures 09.

Le quorum est atteint avec 9 membres présents (12 membres présents à partir du point 2).

1 Intervention du directeur général Dominique Martin

Dominique MARTIN souligne l'importance que l'Agence attache à ses quatre Commissions consultatives. Elles ont notamment pour intérêt d'inscrire l'Agence dans son environnement sociétal et d'apporter, dans la prise de décision, une vision croisée de professionnels de santé, de spécialistes de la vigilance et d'associatifs. Il est de sa responsabilité de veiller au bon déroulement des Commissions et d'apporter des évolutions à moyen terme à leur organisation, le cas échéant, afin de favoriser l'échange et la transparence.

Depuis la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, les grands axes stratégiques de l'ANSM sont notamment l'accès rapide et sécurisé à l'innovation, la transparence des décisions, le positionnement au plan européen et la surveillance tout au long de la vie des produits de santé. Ce dernier a été fortement développé dans le cadre de la loi et la Commission de suivi du bénéfice/risque se situe au cœur de ce processus.

Pierre AMBROSI indique avoir rappelé au Directeur général que la volonté de la Commission est d'aider à la prise de décision en étant associée précocement dans les dossiers et non simplement recevoir des informations.

Antoine PARIENTE souhaite connaître le processus de réflexion qui conduit à faire le choix d'une réévaluation européenne plutôt que nationale. Par ailleurs, il estime qu'il serait pertinent d'exposer à la Commission les liens établis avec les sociétés savantes et les autres agences dans le processus de décision.

Hélène BERRUE GAILLARD et Philippe LABRUNE rejoignent la séance.

Dominique MARTIN répond que ces explications sur les processus et les procédures seront apportées.

Jean LAFOND apprécie que les Commissions aient été ouvertes aux associations, qui sont confrontées au quotidien à la pharmacovigilance. Il tient à préciser que les associations ont trouvé leur place dans cette Commission, peuvent s'y exprimer librement et ne manquent pas de le faire.

Il souhaiterait qu'une formation/information soit dispensée sur le circuit du médicament : un programme avait été initié sur deux jours à l'attention des associations représentées dans les diverses Commissions, mais n'a pas eu de suite, faute de temps et de moyens. Il était ambitieux et mobilisait probablement beaucoup d'énergie et de compétences.

Il souhaite par ailleurs connaître les critères qui amènent la Commission à examiner un dossier plutôt qu'un autre, alors qu'en parallèle d'autres discussions ou décisions qui pourraient éventuellement relever de cette Commission sont prises sans lui être présentées.

Dominique MARTIN propose de discuter de la question de la formation sur le circuit des médicaments dans le cadre du prochain Comité d'interface avec les associations, dans lequel il est prévu d'inviter les représentants des autres Commissions.

Quant à la question relative aux critères de choix des procédures, elle doit également être posée en interne. L'Agence est soumise à une très forte pression : son cœur de métier est le traitement des flux, considérables et elle doit rattraper son retard en matière de système d'information et de processus. Les processus parfois chaotiques doivent être repérés et organisés et ne doivent pas être dissociés de la nécessité de dégager du temps aux équipes pour réaliser les bons choix.

Pascale DUGAST souligne l'intérêt qu'aurait la Commission à avoir davantage de clarté sur les processus et les méthodes d'analyse du rapport bénéfice/risque des médicaments, ce qui permettrait de comparer les décisions prises d'un produit de santé à un autre. Il est en effet parfois demandé à la Commission de se prononcer sur l'engagement ou non d'une réévaluation du bénéfice/risque et à d'autres moments de se prononcer sur des mesures suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Par ailleurs, elle souhaiterait que la base de données nationale de pharmacovigilance soit plus aisément ouverte en France qu'elle ne l'est aujourd'hui.

Dominique MARTIN ne peut pas apporter de réponse aujourd'hui sur ce dernier point. En revanche, concernant le premier, qui rejoint les propos des précédents intervenants relatifs au besoin de transparence, il estime que des améliorations peuvent être apportées. Il sera utile de rappeler régulièrement les procédures et processus de décision.

Dominique MARTIN quitte la séance et Patrick CARLIER la rejoint.

2 Retour d'information des dossiers examinés par le PRAC (Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors des réunions de juillet, septembre et octobre 2014 (Information)

Un évaluateur présente les conclusions des réunions du Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) de juillet

Il rappelle que la bromocriptine est dans l'inhibition de la lactation par son action frénatrice de la sécrétion de prolactine. Un arbitrage européen a été initié suite à une enquête de pharmacovigilance en France dans cette indication et rapportant dans cette indication des effets cardio/cérébro-vasculaires, neurologiques et psychiatriques graves ou fatals et suite au retrait par l'Agence américaine du médicament (Food and Drug Administration-FDA) de cette indication. En juillet, le PRAC a conclu à un nombre absolu de cas faible, à la présence de facteurs de risque pour les cas fatals notifiés. Il a également rappelé que PRAC avait souligné que le post-partum était une période à risque concernant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), infarctus du myocarde (IDM), évènements thromboemboliques veineux... Le PRAC a retenu la présence de données démontrant l'efficacité de ce produit dans l'inhibition de la lactation. Le PRAC s'est donc prononcé en faveur du maintien de l'AMM de la bromocriptine dans cette indication uniquement pour les dosages à 1 mg et 2,5 mg et du renforcement de l'information du produit (RCP/notice). Les rubriques 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP ont été modifiées et la notice implémentée conformément aux modifications de RCP. Concernant la France, le post-partum tardif n'est plus mentionné dans les indications et les informations relatives aux contre-indications et aux mises en garde ont été clarifiées.

Pierre AMBROSI rappelle, à l'occasion de la discussion sur la bromocriptine, que la Commission avait évoqué l'alternative représentée par la cabergoline et avait demandé s'il existait des données d'exposition au niveau européen permettant d'apprécier les risques liés à cette molécule, dans le cas d'un glissement des prescriptions de la bromocriptine vers la cabergoline.

L'évaluateur répond que ces données ne sont pas disponibles dans le cadre de cet arbitrage. Dans ce dernier, seule la bromocriptine a été revue, sachant que les données d'exposition sur ce produit ont été difficiles à obtenir. Les autres pays européens utilisent fréquemment le Parlodel® qui a les deux indications : traitement de la maladie de Parkinson et d'inhibition de la lactation. Les données de vente, pour chaque pays, ne permettent pas de savoir dans quelle indication était utilisé le produit.

Marie-Laure LAROCHE signale qu'une information a été donnée dans sa région sur les possibles risques de la bromocriptine et son éventuel retrait. Les maternités ont ainsi modifié leurs procédures et 80 % des établissements l'ont abandonné au profit du lisuride. Elle suggère par ailleurs de bien préciser dans la notice ce qu'est une « raison médicale », souvent négligée par les prescripteurs et les patients.

L'évaluateur indique ensuite que lors du PRAC de juillet, l'arbitrage sur les spécialités contenant de la méthadone et de la povidone en tant qu'excipient et qui ne sont pas commercialisées en France, a été finalisé. Le PRAC a également initié un arbitrage sur l'ivabradine (Procoralan®) et a sollicité la consultation d'un groupe d'experts. Le PRAC a adressé des questions complémentaires au laboratoire, qui seront discutées à la réunion de novembre. Enfin, le PRAC a discuté des médicaments contenant du ponatinib (Iclusig®), de la testostérone et du valproate dans la grossesse. Ces trois procédures ont été finalisées lors du PRAC d'octobre.

Il présente les conclusions du PRAC de septembre

Un arbitrage a été initié sur le rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'ambroxol ou de bromhexine - commercialisés en France dans les troubles de la sécrétion bronchique et le soulagement des maux de gorge – suite à de nouveaux cas de réaction d'hypersensibilité immédiate potentiellement grave incluant des réactions anaphylactiques. Le PRAC a souhaité solliciter le PDCO (Paediatric Committee de l'EMA) afin de préciser les indications pédiatriques et obtenir un avis d'expert. Une liste de questions complémentaires a été adressée au laboratoire. Ce dossier sera examiné de nouveau en décembre.

Le PRAC a également examiné les données issues du PSUR (periodic safety update report) relatives à l'agomélatine (Valdoxan®), indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte. Il a recommandé le renforcement des mesures de minimisation du risque par une contre-indication pour les patients de plus de 75 ans en raison d'une efficacité non démontrée par les études cliniques et du risque accru d'hépatotoxicité dans cette population. Le PRAC recommande une modification du RCP liée à ce risque. Le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) fin septembre, a gardé la non recommandation de traitement dans cette population, sans le contre-indiquer.

L'évaluateur présente enfin les conclusions issues des réunions du PRAC d'octobre

L'arbitrage relatif au ponatinib (Iclusig®) a été finalisé. Ce médicament est indiqué en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) et dans la leucémie lymphoïde aiguë à chromosome Philadelphie, et en 1^{ère} intention chez les patients exprimant la mutation T 315I. Cet arbitrage a été initié suite à la survenue

d'évènements vasculaires occlusifs artériels ou veineux au cours des essais cliniques, suspendus par la FDA. A l'issue de l'arbitrage, le rapport bénéfice/risque a été considéré comme positif. Le groupe d'experts sollicité a rappelé la nécessité de ce traitement notamment chez les patients présentant une LMC et qui expriment la mutation T315I. Le PRAC a également demandé une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin de mentionner la dose-dépendance du risque thrombogène sous ponatinib. Une étude d'efficacité et de sécurité a été demandée afin de clarifier l'impact de la diminution des doses, ainsi qu'une étude non clinique permettant de caractériser le mécanisme de ces évènements.

L'évaluateur indique que le PRAC a finalisé son arbitrage sur la testostérone, initié suite à des publications suggérant une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients traités par testostérone. La revue des données disponibles n'a pas permis de confirmer ce sur-risque. Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque restait positif et a renforcé l'information contenue dans les RCP, notamment en recommandant que ce traitement ne soit initié qu'après confirmation des signes cliniques et biologiques d'un déficit en testostérone.

Enfin, le dernier arbitrage concerne les risques liés à l'utilisation pendant la grossesse du valproate (Dépakine® Dépakote...), indiqué dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires. Cet arbitrage portait sur le risque de troubles psychomoteurs chez les enfants exposés à cette molécule pendant la grossesse. Le groupe d'experts sollicité a conclu que dans certaines situations l'utilisation du valproate était indispensable, mais qu'il devait alors être utilisé en dernière intention chez la fillette, la femme en âge de procréer et la femme enceinte. Les associations de patients ont également été sollicitées dans le cadre de cet arbitrage. Le PRAC a recommandé une restriction d'utilisation dans ces trois populations uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, l'évaluation devant être réalisée à l'initiation du traitement. Il a recommandé la mise en place de mesures de minimisation du risque par la diffusion d'une DHPC (lettre aux professionnels de santé), d'un guide aux prescripteurs, d'un formulaire d'accord de soin, d'un formulaire d'information, d'un livret patient et d'une mise à jour du RCP et de la notice. Il a enfin recommandé la réalisation d'une étude d'utilisation afin d'évaluer l'efficacité de ces mesures.

Sophie GAUTIER salue la décision européenne consistant à anticiper le risque dans la prescription chez les fillettes, en ne le recommandant qu'en dernière intention. Il s'agit d'une première.

3 Approbation du compte-rendu de la séance du 1^{er} juillet 2014 (Avis)

Pierre AMBROSI met au vote le projet de compte rendu de la séance du 1^{er} juillet 2014.

En l'absence de remarques, le compte rendu de la séance du 1^{er} juillet 2014 est approuvé à l'unanimité¹.

4 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

Philippe TRACOL, expert externe, entendu sur le point 6-1, détient un brevet sur une prothèse de hanche de la société Stryker.

5 Dossiers thématiques

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

Patrick MAISON rappelle la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments : Les sujets sont portés pour avis devant la Commission soit un peu avant la décision finale de l'Agence, soit nettement plus en amont, afin de recueillir un avis scientifique et médical général sur un plan d'actions et d'éventuelles décisions à prendre par l'Agence. Il prend pour exemple le sujet des prothèses métal/métal dont le plan d'actions a été présenté le 1^{er} juillet à la Commission. A cette occasion, cette dernière a recommandé d'interroger la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT) qui vient d'ailleurs ce jour lui présenter son rapport.

Certaines informations arrivent à l'Agence via la pharmacovigilance ou d'autres voies, qui permettent d'identifier un signal de sécurité imposant une mesure. L'évaluation de cette mesure peut ou non passer en Commission.

Même si aucun signal de sécurité n'est émis, l'ANSM souhaite réévaluer certains produits anciens, via un programme de révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque. La première étape qu'est la révision,

¹ Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE GAILLARD, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE, Thierry VIAL, Sophie GAUTIER et Marie-Laure LAROCHE.

correspond à une réévaluation faite en interne à l'Agence. Elle est réalisée avec les données disponibles d'efficacité et de sécurité. Au cours de cette étape, le passage devant la Commission n'est pas systématique. A son issue, si la balance bénéfice/risque reste positive, l'Agence peut décider de ne rien faire ou envisager certaines mesures pour améliorer la gestion du risque ou maximiser le rapport bénéfice/risque en utilisation courante. La réévaluation quant à elle, intervient en cas de doute sérieux sur la balance bénéfice/risque. Dans ce cas, elle est réalisée avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires. A ce stade, les dossiers peuvent être soumis non seulement à l'avis de la Commission, mais également au niveau du PRAC selon le caractère national ou européen de la réévaluation.

Le choix de présenter ou non un dossier au niveau européen se pose également. Le passage devant la Commission européenne est nécessaire lorsque le produit dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) nationale et dans d'autres pays européens. L'examen européen peut amener à une harmonisation voire un enrichissement des indications et ne pas nécessairement aboutir au retrait du produit.

Concernant le dossier du Distilbène® examiné ce jour, il s'inscrit dans une phase de révision.

Quant au dossier relatif aux cinq spécialités indiquées dans le traitement de l'hypotension orthostatique, il relève du programme de révision/réévaluation de l'ANSM. De même, celui relatif aux prothèses de hanches à frottement métal/métal, qui fait partie du programme de révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque mis en place pour cinq classes de dispositifs médicaux à risques.

Chaque produit peut être considéré comme un cas particulier. Il propose de réaliser pour chaque produit un point de situation sur la chronologie de l'évaluation et de la procédure européenne si elle existe.

5.1.1 Révision du rapport bénéfice/risque du Distilbène® indiqué dans le traitement du cancer de la prostate (Avis)

Vincent GAZIN explique que l'ANSM a estimé qu'il était nécessaire d'engager une révision du rapport bénéfice/risque du diéthylstilbestrol (Distilbène®) dans l'indication du cancer de la prostate, au vu de son ancienneté et de ses données d'utilisation. La question posée à la Commission est de savoir s'il faut passer à l'étape supérieure qu'est la réévaluation de ce rapport.

Le Diéthylstilbestrol comprimé possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1997 dans le cancer de la prostate. Le service médical rendu (SMR) est faible et aucune amélioration (ASMR) n'a été déterminée ce jour. La dernière évaluation de la Haute autorité de santé (HAS) date de septembre 2011.

Les données d'exposition au diéthylstilbestrol dans cette indication montrent une diminution des chiffres de vente de 38 % entre 2008 et 2013. Entre 780 et 1 294 patients sont traités chaque année, avec 1 à 6 cas d'effets indésirables notifiés par an.

Les données d'efficacité indiquent qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative (2^{ème} voire 3^{ème} intention avec un SMR faible). Les alternatives thérapeutiques disponibles sont nombreuses. Le bénéfice d'utilisation de cette molécule est faible depuis l'avènement de nouvelles hormonothérapies plus efficaces (abiratéron...). Toutefois, les experts oncologues contactés par l'ANSM font état d'un besoin possible pour une niche de patients, qui ne peuvent pas bénéficier des nouvelles hormonothérapies.

La revue des données de sécurité depuis la commercialisation rapporte 35 cas d'effets indésirables (EI) cumulés, dont 21 graves. Il s'agit majoritairement d'événements thromboemboliques et hépatobiliaires et d'angioédemes. Sur ces 35 cas, 16 présentaient des antécédents cardiovasculaires, qui constituent une contre-indication indiquée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Dans 10 cas, les patients prenaient en parallèle des anticoagulants afin de prévenir les EI thromboemboliques. Plusieurs essais cliniques confirment le profil de sécurité.

Vincent GAZIN rappelle en conclusion :

- qu'il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques et des effets indésirables graves (thromboemboliques et hépatobiliaires...),
- qu'un mésusage a été identifié, au travers du non-respect des contre-indications lors d'antécédents cardiovasculaires,
- que la prise d'anticoagulants en préventif pourrait être ajoutée dans le RCP.

Ainsi, la Commission est invitée à se prononcer sur :

Proposition 1 : le maintien de l'AMM de cette molécule sur le marché français sous plusieurs conditions (action privilégiée par l'ANSM) :

- Rappeler les contre-indications aux professionnels de santé concernés,
- Demander au laboratoire d'investiguer de manière plus approfondie ces cas de mésusages et de proposer le cas échéant des actions de minimisations de ce risque,

- Minimiser les risques thromboemboliques et cardiovasculaires et s'interroger sur la pertinence de coupler le Distilbène® à un traitement prophylactique (anticoagulant, anti-thrombotique) sur la base des données disponibles (expérience clinique, iatrogénie des associations),
- Surveiller les atteintes hépatiques au niveau de la pharmacovigilance.

Proposition 2 : l'engagement d'une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque du diéthylstilbestrol.

Pierre AMBROSI constate avec satisfaction que l'avis de la Commission est sollicité à un moment stratégique de la procédure.

Thierry VIAL considère que les propositions paraissent raisonnables. Les indications dans le cancer de la prostate semblent restreintes en 2^{ème} ou 3^{ème} lignes. Il suggère de reformuler l'indication afin qu'elle cible la population réellement concernée.

Pierre AMBROSI suppose que la question de la restriction d'indication est davantage d'ordre socio-économique que médical, dans la mesure où ce médicament est accessible à des patients qui n'ont pas les moyens de payer les traitements modernes.

Vincent GAZIN confirme que les nouveaux traitements sont plus coûteux que le diéthylstilbestrol. Il confirme l'existence d'une niche médicale et d'une niche économique liée à la non prise en charge de certaines molécules.

Pascale DUGAST répond que le Zytiga® (abiratéron) a obtenu l'indication du cancer de la prostate en mars 2014 et est désormais remboursé à 100 %. Cet argumentaire en faveur d'une niche de patients « hors indication » tombe donc, et la niche se restreint à celle des patients non pris en charge par la Sécurité sociale. Or, il est éthiquement difficile de dire que des patients n'auront pas accès à des soins de qualité, par manque de moyens.

Vincent GAZIN précise que Zytiga® et Xtandi®, qui ont obtenu l'indication en cancer métastatique de la prostate après Docétaxel®, remontent dans les lignes de traitement. Il confirme que la niche se restreint fortement.

Pascale DUGAST estime qu'elle peut continuer à exister au regard du terrain du patient et des effets secondaires, sachant que ceux du Zytiga® et du Xtandi® semblent importants.

Vincent GAZIN confirme les effets neurologiques et musculaires du Zytiga® et du Xtandi® rapportés régulièrement au PRAC (Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments). Le profil de sécurité du diéthylstilbestrol est davantage connu. L'idée est de mettre à disposition du médecin un large arsenal thérapeutique dans laquelle il peut « piocher » en fonction du profil des patients.

Véronique MICHOT insiste sur le faible nombre de cas rapportés en 29 ans qui ne nécessite peut être pas d'engager une procédure de réévaluation. Elle est en revanche favorable au renforcement des informations (contre-indications, effets secondaires, mésusage). Concernant le facteur « prix », ce produit doit rester une niche pour les personnes qui ne pourront plus se soigner et qui sont de plus en plus nombreuses

Pascale DUGAST demande si un passage de ce produit de la liste II à la liste I nécessiterait une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Par ailleurs, la prescription de ce médicament utilisé dans le cancer de la prostate n'est actuellement pas réservée aux spécialistes. Ces deux aspects du RCP pourraient être examinés.

Vincent GAZIN confirme qu'il est possible d'envisager un changement de liste et de moduler les conditions de prescription et de délivrance (CPD). Un débat a lieu relatif à la prescription restreinte du Zytiga® et du Xtandi®. Les médicaments hormono-dépendants peuvent être prescrits par les urologues, mais sont réservés en phase métastatique aux oncologues. Le diéthylstilbestrol est de prescription relativement ouverte.

Pierre AMBROSI considère que cette évolution est d'autant plus intéressante que tous les oncologues français connaissent les effets secondaires du Distilbène®. Dans ce cas, les mesures de renforcement de l'information seraient caduques.

Patrick CARLIER estime que les médecins généralistes doivent pouvoir le prescrire, notamment lorsqu'il a été initié dans un cadre précis de renouvellement. Il semble que la restriction de prescription a été évoquée, mais n'a pas été suivie. Il serait plutôt favorable à une prescription initiale réservée et suggère de recadrer la place du Distilbène® dans la stratégie thérapeutique.

Pierre AMBROSI considère que si la prescription initiale est réservée aux oncologues, il n'existera pas d'ambiguïté sur la place du Distilbène® dans l'arsenal thérapeutique du cancer de la prostate.

Jean LAFOND se dit gêné par le maintien d'une AMM pour une molécule dont le SMR est faible pour des gens qui n'ont pas de couverture sociale.

Michel DOUSTEYSSIER demande si les alternatives à ce traitement sont toutes onéreuses.

Vincent GAZIN répond que les hormonothérapies sont moins onéreuses que Zytiga® et Xtandi®.

Michel DOUSTEYSSIER s'interroge alors sur la place du Distilbène® versus ces molécules, si des alternatives existent à un coût relativement équivalent. Il considère par ailleurs que la restriction de la prescription aux seuls spécialistes est incohérente au regard de l'accès aux soins des personnes en difficulté, qui s'adressent plutôt à des généralistes qu'à des spécialistes en oncologie.

Pierre AMBROSI répond que les patients défavorisés s'adressent également aux hôpitaux.

Vincent GAZIN reconnaît que la modification des CPD pourrait induire une absence de panel de traitements pour certains médecins. La question actuelle est plutôt d'ouvrir le Zytiga® et le Xtandi® aux urologues plutôt que de les restreindre aux oncologues.

Pierre AMBROSI note qu'il manque un élément essentiel à la prise de décision, celui du coût comparé des alternatives thérapeutiques.

Sophie GAUTIER rappelle qu'environ 1 000 patients sont concernés, parmi lesquels un certain nombre sont maintenus faute de moyens suffisants pour bénéficier d'autres traitements. Si désormais certaines alternatives sont accessibles car remboursées par la Sécurité sociale, cela diminuera d'autant le nombre de patients. Elle entend bien la nécessité de conserver un arsenal thérapeutique, mais s'interroge sur celle de conserver ce médicament dont l'efficacité est peu démontrée.

Hélène BERRUE GAILLARD demande si ce produit est prescrit hors AMM dans d'autres cancers.

Vincent GAZIN répond que l'ANSM n'a pas identifié d'usage hors AMM, mais des mésusages.

Philippe LABRUNE estime que s'il existe une vraie niche médicale, il est difficile de le supprimer. Il semble préférable de le placer en prescription initiale réservée aux spécialistes, ce qui limiterait les mésusages. Si son maintien repose uniquement sur des raisons financières, il est choquant que certains patients bénéficient d'un « sous-produit » et d'autres de produits plus actuels.

Marie-Laure LAROCHE n'identifie pas d'arguments concrets en faveur du maintien de cette niche et demande si des chiffres sont disponibles.

Vincent GAZIN répond ne pas disposer d'éléments chiffrés sur cette niche. L'identification du besoin est plutôt intuitive. Il n'existe pas d'essais cliniques, mais des études de stratégie thérapeutique montrant que le Distilbène® n'est pas totalement abandonné.

Antoine PARIENTE demande, sur ces 1 000 patients, combien relèveraient de la niche médicale existante et pour lesquels il n'existerait pas d'alternative. Les données d'efficacité sont limitées, de même que les données liées au risque. La question centrale porte bien sur la taille et la nature de la niche de patients.

Vincent GAZIN indique qu'il interrogera le laboratoire sur la niche précise de patients. Parallèlement à la diminution des ventes, les expositions et les EI diminueront aussi.

Pierre AMBROSI indique que la Commission souhaite obtenir des informations complémentaires avant de se prononcer, à la fois sur la nature et la taille de la niche de patients bénéficiant d'un traitement par Distilbène® et sur les coûts comparés avec les alternatives thérapeutiques.

Véronique MICHOT précise que les coûts varient de 100 à 400 euros par mois.

Vincent GAZIN poursuit en indiquant que l'ANSM interrogera le laboratoire sur la nature de la niche de patients et lui transmettra le souhait de restriction d'indications pour qu'elles correspondent à la réalité. Soit l'ANSM formule une demande de modification de l'information incluant les questions posées par la Commission en maintenant l'AMM sous conditions (proposition 1), soit elle s'engage dans une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque (proposition 2).

Pierre AMBROSI estime que la Commission ne dispose pas des éléments pour répondre à la question 2. S'engager dans la première partie de la question ne semble pas problématique pour la Commission, à condition de préciser certains points. En effet, il est question de « *minimiser les risques thromboemboliques*

et cardiovasculaires et de s'interroger sur la pertinence de coupler le Distilbène® à un traitement prophylactique (anticoagulant, anti-thrombotique) sur la base des données disponibles », mais les données disponibles ne sont pas des essais cliniques. Le maniement des anticoagulants dans ce contexte risque d'être iatrogène sans données fiables. Il doute qu'un laboratoire se lance dans de telles études pour un produit en fin de vie. La « surveillance des atteintes hépatiques au niveau de la pharmacovigilance » et « le rappel des contre-indications aux professionnels de santé concernés » sont logiques. « Demander au laboratoire d'investiguer de manière plus approfondie ces cas de mésusages et de proposer le cas échéant des actions de minimisations de ce risque » l'est également, même s'il est probable que ces mésusages soient largement sous-déclarés.

Sophie GAUTIER estime que c'est en fonction des informations complémentaires demandées que la Commission pourra se prononcer sur les deux propositions.

Pascale DUGAST considère qu'il est intéressant de rappeler les bonnes pratiques d'usage et de contre-indication et de demander au laboratoire d'investiguer les mésusages.

Sophie GAUTIER rappelle que le cadre est celui du programme de réévaluation systématique des anciens médicaments. La question est de savoir si ce médicament est conservé ou non.

Antoine PARIENTE partage la position de Sophie GAUTIER. Il est possible d'engager les mesures de la proposition 1 à condition qu'elles soient faciles à mettre en place, sachant que la voie de la réévaluation est susceptible d'être prise dans les mois qui viennent et aboutisse à une suspension du produit.

Marie-Laure LAROCHE considère qu'il n'y a pas urgence à mettre en place les mesures proposées.

Philippe LABRUNE propose de réaliser une partie du premier volet avant de se prononcer. Il manque certaines informations pour se prononcer.

Hélène BERRUE GAILLARD partage la position exprimée par Sophie GAUTIER.

Michel DOUSTEYSSIER estime qu'inciter à coupler le Distilbène® à un anticoagulant ne repose pas sur des éléments concrets.

Jean LAFOND considère que la proposition 1 ne doit pas être considérée comme un encouragement. Il est favorable à l'idée de réaliser une réévaluation en vue d'une suppression de l'AMM une fois que les réponses aux questions posées auront été obtenues.

Patrick CARLIER considère qu'il est faisable de rappeler les contre-indications. Le délai d'obtention des informations complémentaires demandées ne doit pas être trop long.

Pascale DUGAST considère quant à elle que la proposition 1 doit être menée rapidement, à l'exclusion de l'aspect anticoagulant.

Véronique MICHOT partage la position de Pascale DUGAST.

Thierry VIAL demande qui sont les « professionnels de santé concernés » évoqués dans la première proposition. Il demande si l'Assurance maladie pourrait préciser les professionnels qui prescrivent du Distilbène®, à qui et avec quel traitement associé afin de repérer d'éventuels mésusages.

Véronique MICHOT demande si ce produit est régulièrement prescrit en Europe.

Vincent GAZIN répond que son utilisation est assez restreinte au niveau européen.

Patrick MAISON rappelle que la question n'est pas de savoir si ce produit est supprimé ou non, mais de décider si l'ANSM s'engage dans une procédure à la fin de laquelle la question de la suppression sera posée, sachant qu'il existe d'autres AMM nationales en Europe et que le résultat est incertain. Il s'agit aujourd'hui de déterminer si des mesures nationales permettraient de minimiser le risque et maximiser le bénéfice.

Vincent GAZIN ajoute que l'ANSM a réalisé son travail interne. Il note qu'il doit se tourner vers le laboratoire pour revenir devant la Commission avec un dossier consolidé.

Sophie GAUTIER explique avoir compris que la démarche consistait à réviser le rapport bénéfice/risque d'anciens médicaments et à examiner s'ils avaient un intérêt à rester sur le marché, notamment dans le but de soulager la Sécurité sociale de remboursements de médicaments jugés inutiles. Dans la mesure où le fait de porter ce dossier à l'Europe peut entraîner son maintien, ce médicament pourrait être maintenu dans une

micro-niche de patients. Cette logique, compréhensible, est néanmoins absurde. Elle estime que sur un plan strictement scientifique, ce produit n'est pas indispensable.

Patrick MAISON explique qu'inversement la France ne peut pas demander à d'autres pays européens de supprimer ce produit parce que la Sécurité sociale refuse de le rembourser à quelques patients. Il est possible que certains pays européens refusent la disparition de l'AMM. Or, une décision européenne concerne l'ensemble des pays. Si ce produit n'était plus remboursé en France, il disparaîtrait. De même, la maîtrise totale des CPD permettrait de gérer le mésusage et le risque. Il existe d'autres solutions au niveau national.

Sophie GAUTIER ajoute que plutôt que de demander à la Commission de choisir entre les deux propositions, il serait plus facile de présenter le dossier en expliquant que la réévaluation sera difficile et qu'il convient de déterminer les mesures à mettre en place dans la proposition 1 pour limiter l'utilisation du produit.

Patrick MAISON en convient, mais considère qu'il est néanmoins nécessaire de prendre une décision d'un point de vue médical et scientifique pour le patient.

Antoine PARIENTE considère que la proposition 2 peut aboutir à une décision nationale, à savoir le déremboursement. Si une niche a médicalement besoin de ce produit, il doit être conservé. Dans le cas contraire, la réévaluation du rapport bénéfice/risque peut aboutir à une demande de déremboursement, qui se traduira davantage par une augmentation des dépenses de la Sécurité sociale que par des économies.

Pascale DUGAST rappelle que ce produit fait l'objet d'un remboursement à 100% depuis 2006, en raison de son indication dans la pathologie cancéreuse.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, refuse de rendre un avis, par 11 voix pour et 1 voix contre², sur la modification de l'information du Distilbène® et sur la possibilité de lancer une réévaluation de son rapport bénéfice/risque, dans l'attente de données complémentaires et notamment sur :

- le coût comparé avec les alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché,
- la nature et la taille de la niche de patients qui se voient prescrire du Distilbène® dans l'indication du cancer de la prostate.

Pascale DUGAST justifie son vote par le fait qu'elle est favorable à la mise en place de la première proposition.

5.1.2 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de 5 spécialités indiquées dans le traitement de l'hypotension orthostatique (Avis)

Lotfi BOUDALI rappelle que l'hypotension orthostatique (HTO) est une réduction de la pression artérielle systolique (PAS) de 20 mm Hg et/ou de la pression artérielle diastolique (PAD) de 10 mm Hg survenant dans les 3 minutes qui suivent le lever. Sa prévalence est de 1 sur 5 chez les personnes âgées de plus de 65 ans et de 50 % chez les patients hospitalisés polyopathologiques ou traités par des antihypertenseurs. 4 formes d'HTO ont été décrites : l'HTO iatrogène (dans plus de 60 % des cas), l'hypovolémie, les dysautonomies (affections du système nerveux autonome) et l'insuffisance du baroréflexe (exceptionnelle).

Les traitements de l'HTO combinent 3 axes majeurs : la vasoconstriction (ex. : Gutron®), l'épargne de sel, par majoration d'apport en sel ou prise de fludrocortisone (hors autorisation de mise sur la marché-AMM) et enfin l'augmentation d'hémoglobine, via l'utilisation d'EPO recombinante (hors AMM).

D'autres traitements sont également proposés :

- Les mesures hygiéno-diététiques,
- La droxydopa (autorisation temporaire d'utilisation nominative avec un essai clinique depuis mai 2014) qui possède une AMM aux Etats-Unis (HTO neurogène avec dysautonomie),
- La desmopressine qui réduit la nocturie (hors AMM),
- L'octréotide pour contrer les chutes de pression artérielle postprandiales (hors AMM),
- La yohimbine (Yocoral® et Yohimbine Houdé®), Heptamyl ® ou Effortil® en traitement d'initiation.

Seul le Gutron® bénéficie d'un service médical rendu (SMR) important et d'un remboursement.

Une enquête a été lancée suite à des signalements de cas d'abus et de détournement d'utilisation de Praxinor® en 2007, qui a été passé en liste I. Cette enquête a ensuite été étendue à l'ensemble des anti-hypotenseurs. Ses résultats ont été présentés au Comité technique de pharmacovigilance en mai 2011 et à la Commission nationale de pharmacovigilance, avec une recommandation de passage en liste I du Gutron® et de réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ensemble de ces produits.

² Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUE GAILLARD, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE, Thierry VIAL, Sophie GAUTIER et Marie-Laure LAROCHE.
Voix contre : Pascale DUGAST.

- *Praxinor®*

5 études contrôlées versus placebo ont été retenues depuis 1972 et ont évalué l'HTO d'origine iatrogène, liée à la prise de psychotropes. Ces études n'ont fourni qu'un niveau de preuve limité, avec un gain modeste voire absent sur la chute de PAS et une absence d'amélioration des symptômes versus placebo. Le Praxinor® n'est plus commercialisé depuis novembre 2013. De nombreux cas d'effets indésirables (EI) graves ont été identifiés, essentiellement cardiovasculaires. Quelques cas de pharmacodépendance ont été rapportés.

- *Effortil®*

4 études multicentriques randomisées versus placebo ont été réalisées entre 1995 et 1998 (dont 1 arrêtée en raison d'un faible enrôlement) et évaluaient l'HTO symptomatique. Elles n'ont mis en évidence aucun bénéfice établi sur les chiffres tensionnels ni sur la symptomatologie. Les EI les plus fréquents rapportés étaient de type cardiovasculaire.

- *Heptamyl®*

2 études randomisées contrôlées ont été réalisées, une contre placebo et une contre Praxinor®, dans l'indication HTO induite par un traitement par psychotropes. Les résultats ont montré une amélioration des chiffres tensionnels, mais aucune amélioration de la symptomatologie. Le bénéfice n'est pas établi. Des EI rares, mais graves ont été rapportés, notamment des affections de la peau et des tachycardies.

- *Gutron®*

16 études (10 en double insu, 6 en ouvert non contrôlées) ont été réalisées ainsi que deux méta-analyses dans l'indication HTO neurogène (Shy Drager, Parkinson, Diabète). Les données de ces études n'ont pas été présentées et ont fait état de nombreux arrêts prématurés de traitement. Le critère de jugement était centré sur l'amélioration des symptômes. Le gain est modeste et non établi sur la PAS. La chute de la PA en orthostatisme n'a pas été évaluée, mais on note une amélioration significative des symptômes. Le Gutron® a bénéficié d'une procédure d'AMM accélérée par l'Agence américaine (Food and drug administration-FDA) en 1996, sous condition de conduite d'études cliniques. Ces études n'ayant pas été réalisées, la FDA a proposé en août 2011 le retrait du Gutron® puis a révisé sa position en lançant un appel public à la conduite d'études cliniques dans cette indication. Le Gutron® est toujours maintenu sur le marché.

En termes de sécurité, il s'agit d'un vasoconstricteur artériel puissant, cardiovasculaire et neurologique. Il a été proposé de le passer de la Liste II à la Liste I avec une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant les EI et les interactions.

Lotfi BOUDALI poursuit sa présentation.

- *Yohimbine Houde®*

Aucune étude n'a été menée dans l'indication HTO par le titulaire de l'AMM et 3 études contrôlées versus placebo (dont une versus substance active) sont rapportées dans la littérature. Aucune données chiffrées ni de données sur les symptômes n'a été fournie dans deux des études. Aucune conclusion quant au bénéfice apporté par ce produit ne peut être réalisée. Il n'est plus commercialisé depuis mars 2013. Des EI rares, mais graves sont rapportés, essentiellement cardiovasculaires et neuropsychiatriques.

Au printemps 2014, le groupe de travail sur les « médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose » de l'ANSM a proposé un rapport bénéfice/risque négatif pour le Praxinor®, l'Effortil®, l'Heptamyl® et la Yohimbine Houde® dans le traitement de l'hypotension orthostatique en raison de l'absence de niveau de preuve d'efficacité et d'un risque cardiovasculaire non négligeable.

En revanche, le groupe a proposé un rapport bénéfice/risque positif pour le Gutron® sur les symptômes de l'hypotension orthostatique sous réserve de renforcer le RCP comme suit :

- Rubrique 4.1 : Traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...) avec *dysautonomie avérée*,
- Rubrique 4.2 : « *Afin de limiter le risque d'hypertension, la dernière prise doit être prise au plus tard avant 18 heures* »,
- Rubrique 4.5 : Ajout IAM avec médicaments bradycardisants, sympathomimétique alpha, alpha-lytiques, substrats CYP2D,
- Rubrique 4.8 : Ajout du risque d'angine de poitrine et de cardiopathie ischémique,
- CPD : restriction à la liste I.

Les questions posées à la Commission sont les suivantes :

- La Commission est-elle favorable au rapport bénéfice/risque négatif des spécialités suivantes : Praxinor®, Effortil® (utilisation hors AMM pour le priapisme dans la drépanocytose, en traitement aigu ou en prophylactique), Heptamyl® et Yohimbine® ?

- La Commission est-elle favorable au rapport bénéfice/risque positif du Gutron® sous réserve des recommandations de modifications de l'AMM telles que proposées par le groupe de travail ?

Le centre de référence Henri Mondor a été interrogé sur la place de l'Effortil® et son caractère indispensable dans l'indication priapisme dans la drépanocytose et les alternatives utilisées.

Pierre AMBROSI confirme que les patients souffrant de HTO sont très problématiques et qu'un nombre limité de molécules disposent d'une AMM. Parmi elles, seul le Gutron® présente une efficacité indiscutable. L'autorisation de mise sur le marché du Gutron® est très particulière car elle concerne « *le traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...)* », qui sont loin de représenter la majorité des HTO. Les prescripteurs manquent de molécules notamment pour les malades psychiatriques sous psychotropes qui provoquent des chutes de tension.

Antoine PARIENTE note qu'en dehors du Gutron®, les arguments sont rares pour considérer que ces molécules présentent un rapport bénéfice/risque positif. Il partage les conclusions du groupe de travail de l'Agence, en notant la nuance pour l'Effortil® qui peut être utilisé dans une autre indication (priapisme dans la drépanocytose, en traitement aigu ou en prophylactique).

Marie-Laure LAROCHE se déclare en accord avec les conclusions du groupe de travail.

Philippe LABRUNE est également d'accord avec les conclusions du groupe de travail, mais attend les résultats de l'étude du centre de référence relative au priapisme. A sa connaissance, les cas de priapisme ont tous été traités par Effortil®. S'il s'agit du seul traitement efficace dans cette pathologie, il convient de le conserver.

Lotfi BOUDALI répond qu'il existe une spécialité injectable.

Hélène BERRUE GAILLARD est également dans l'attente des retours du centre de référence. Elle s'interroge par ailleurs sur le rapport bénéfice/risque de ces produits en termes d'amélioration de la qualité de vie des patients.

Sophie GAUTIER indique que le Gutron® est le seul médicament pour lequel le rapport bénéfice/risque est bien démontré dans l'indication HTO. Elle demande quels autres produits seront proposés aux patients souffrant d'une HTO si ces produits sont retirés du marché. Par ailleurs, la niche de patients priapiques atteints de drépanocytose est bien définie et représente un argument fort pour conserver l'Effortil®.

Pierre AMBROSI estime que si l'Heptamyl® est supprimé et l'Effortil® restreint à cette population, les prescriptions seront probablement reportées sur le Gutron®.

Michel DOUSTEYSSIER s'étonne de voir des médicaments utilisés hors AMM depuis plusieurs années avec un large consensus. Il demande si l'Agence pourrait demander au laboratoire de faire une demande d'extension d'indication.

Lotfi BOUDALI répond que la démarche de l'ANSM consistera à prendre contact avec le laboratoire de façon à discuter la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) avant une demande d'AMM. Les données sont rares dans cette indication. La plupart des recommandations citent l'utilisation d'agonistes α et β -adrénergiques dans le priapisme. Dès qu'une recommandation est faite sur la prise en charge de patients drépanocytaires, les auteurs appellent à la conduite d'essais cliniques visant à démontrer le bénéfice et le risque encourus par les patients. En France, le centre de référence Henri Mondor diffuse la recommandation de prise en charge de ces patients. Les études pourraient conduire à une évaluation du rapport bénéfice/risque défavorable et à priver les prescripteurs de ce produit dans cette indication. Il est nécessaire de trouver une solution alternative permettant de le maintenir dans l'indication du priapisme dans la drépanocytose.

Pierre AMBROSI répond qu'il suffit de voter sur le rapport bénéfice/risque négatif dans l'indication HTO.

Lotfi BOUDALI commente la courbe d'évolution des ventes de produits de 2008 à 2013. Les ventes d'Heptamyl® sont en diminution, mais concernent encore des dizaines de milliers de patients. Les ventes de Praxinor® et de Yohimbine Houdé® sont en baisse, en lien avec leur arrêt de commercialisation. La Commission doit néanmoins se prononcer dans la mesure où leur AMM est toujours valide. Les ventes de Gutron® sont, quant à elles, en hausse.

Jean LAFOND s'interroge également sur les prescriptions hors AMM de longue durée avec les bienfaits et les dérives que l'on a pu constater. Il est regrettable qu'aucune mesure coercitive n'existe dans la réglementation.

Lotfi BOUDALI rappelle que le laboratoire est responsable de l'usage hors AMM de son produit. L'ANSM ne peut que l'orienter vers une RTU dans cette indication afin de l'inscrire dans un contexte réglementaire approprié.

Patrick CARLIER se déclare partagé. Au regard des seules données brutes, le bénéfice est peu évident. En pratique, le risque est de ne rien avoir à proposer aux patients ou d'assister à une forte progression de l'utilisation du Gutron®, avec potentiellement davantage d'effets indésirables graves.

Pascale DUGAST indique qu'elle était initialement favorable à la disparition de ces produits. Au fur et à mesure de la discussion, il apparaît pourtant que la situation est plus complexe. Elle estime manquer de données pharmacodynamiques sur ces produits réunis dans une même classe par leur indication mais qui présentent des mécanismes d'actions différents. Le fait que les études aient été mal et peu menées ne signifie pas que ces produits sont sans effet. Elle ne sait pas si le basculement vers le Gutron® est ou non une bonne chose. Par ailleurs, elle a noté qu'aucune des études menées sur le Gutron® ne permettait de conclure quant à ses effets tensionnels.

Lotfi BOUDALI rappelle que deux études démontrent un effet du Gutron® sur la symptomatologie. La FDA a également recommandé de mener des études complémentaires. Sur le panel de produits proposés, le Gutron® est le seul ayant fait la preuve de son efficacité sur les symptômes.

Véronique MICHOT souligne que l'Heptamyl® est le produit le plus prescrit actuellement, alors que son bénéfice est peu reconnu. Elle s'interroge sur l'arsenal thérapeutique qui restera aux prescripteurs. Le report massif vers le Gutron® risque de poser problème.

Thierry VIAL se déclare convaincu de l'absence de bénéfice de l'Effortil®, du Praxinor® et de l'Heptamyl® avec en regard un risque plus modeste que celui identifié avec le Gutron®. Il s'interroge également sur le report de prescription vers le Gutron®, qui semble le plus efficace, mais également le plus à risque en termes de sévérité des événements cardiovasculaires.

Véronique MICHOT ajoute que le Gutron® est remboursé, contrairement aux autres.

Lotfi BOUDALI considère que l'utilisation de ces produits « de confort » au bénéfice peu établi expose les patients à ces risques limités, mais potentiellement graves. Le profil de sécurité du Gutron® peut inquiéter, mais il est à mettre au regard de son effet. Dans la prise en charge de l'HTO se pose la question du fludrocortisone, fortement utilisé hors AMM et qu'il faudra amener vers l'AMM. D'autres produits existent actuellement en ATU nominative et il serait intéressant de les faire évoluer en ATU de cohorte (ATUc).

Hélène BERRUE GAILLARD quitte la séance.

Thierry VIAL estime que c'est l'absence de données en faveur d'un bénéfice qui conduit à réévaluer le rapport bénéfice/risque. Si ces produits sont supprimés, il sera nécessaire de produire des recommandations claires aux prescripteurs sur les modalités de prise en charge de l'HTO, notamment chez les patients sous psychotropes.

Lotfi BOUDALI explique que la Haute autorité de santé (HAS) possède la compétence en matière de recommandations et fixera un cadre d'utilisation.

Philippe LABRUNE n'est pas choqué par l'arrêt de 4 spécialités qui ont fait la preuve de leur inefficacité. La prescription du seul produit efficace augmentera forcément, charge aux prescripteurs de mieux l'encadrer.

Pierre AMBROSI, qui utilise essentiellement le Gutron® et la fludrocortisone, indique que la suppression de ces 4 médicaments ne modifiera en rien sa pratique et qu'il y est favorable. Il est toutefois nécessaire d'anticiper sur le report massif vers le Gutron® et il l'espère vers les mesures hygiéno-diététiques insuffisamment appliquées. Le retrait de ces produits doit s'accompagner de mesures de recommandation.

Lotfi BOUDALI précise qu'en Europe, 9 Etats membres utilisent le Gutron®, 3 utilisent l'Heptamyl® (en association avec un autre produit) et 7 utilisent l'Effortil® (un arbitrage européen devrait être réalisé). Le Praxinor® est uniquement commercialisé en Allemagne et la yohimbine est seulement commercialisée en France.

Marie-Laure LAROCHE demande si l'ANSM dispose des données d'efficacité et de sécurité du droxydopa et s'enquiert des éventuels retours des Etats-Unis sur l'utilisation de ce produit qui a eu l'accord de la FDA.

Lotfi BOUDALI répond à la première question en expliquant que l'ANSM n'a pas encore accès aux données. Un essai clinique a été autorisé en mai 2014 en France, mais ne couvrira pas la demande, qui devra passer par une demande d'ATUc. Le passage en ATUc puis en AMM sera au bon vouloir du laboratoire.

Concernant la question de son utilisation aux Etats-Unis, il répond qu'il ne dispose pas d'éléments.

Antoine PARIENTE estime que les nouvelles recommandations de prise en charge de l'HTO devraient être publiées avant le retrait des produits et non en accompagnement, d'autant plus que la décision européenne sera peut-être différente.

Lotfi BOUDALI en convient. Il précise que seul le Gutron® est mentionné dans les recommandations de la HAS de prise en charge de la HTO. Les autres produits cités peuvent figurer dans les recommandations des sociétés savantes. L'ANSM présentera ses conclusions de réévaluation à la HAS et sollicitera son concours pour élaborer les recommandations.

Pierre AMBROSI met au vote le premier projet d'avis.

Considérant l'absence de preuve d'efficacité et de l'existence d'effets indésirables graves et notamment de type cardiovasculaire pour certaines des quatre spécialités suivantes :

- EFFORTIL® (chlorhydrate d'étiléfrine),
- YOHIMBINE® (chlorhydrate de yohimbine),
- PRAXINOR® (chlorhydrate de théodrénaline),
- HEPTAMYL® (chlorhydrate d'heptaminol),

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, considère, par 9 voix pour et 2 abstentions³, que le rapport bénéfice/risque de ces quatre spécialités est négatif dans le traitement de l'hypotension orthostatique.

Sophie GAUTIER et Marie-Laure LAROCHE justifient leur abstention par le fait qu'il est gênant de se prononcer sur un rapport bénéfice/risque négatif en l'absence d'études de bénéfice.

Pierre AMBROSI rappelle concernant la question sur le Gutron®, qu'il s'agit notamment de se prononcer sur l'ajout en fin de phrase des termes « avec dysautonomie avérée » à la suite de « traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (...) ».

Thierry VIAL estime que le terme « notamment » élargit considérablement l'utilisation de ce produit en dehors des indications spécifiques que l'ANSM souhaiterait restreindre avec la dysautonomie avérée.

Lotfi BOUDALI explique que les études supportant cette demande d'AMM ont été menées chez des patients présentant une dysautonomie avérée.

Pierre AMBROSI confirme que les études ont été réalisées dans un domaine restreint qui ne correspond pas à la majorité des HTO. Le « notamment » permettant de prescrire en dehors de cette population, la précision de dysautonomie sévère ne semble pas utile.

Lotfi BOUDALI rappelle que les dysautonomies sont fréquemment rencontrées dans les maladies neurodégénératives. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité du produit en termes d'hypotension iatrogénique. Cette précision a été discutée avec un expert au sein du groupe de travail, afin d'être en accord avec les données supportant l'AMM.

Véronique MICHOT se déclare gênée par le risque d'une prescription alternative de ce produit, sachant que cette prescription n'est pas la plus fréquente.

Pascale DUGAST n'est pas opposée en l'état à l'ouverture laissée par le terme « notamment ».

Thierry VIAL suggère de réfléchir à une autre formulation, permettant d'inclure par exemple le traitement de la HTO induite par les psychotropes.

Pierre AMBROSI confirme qu'en supprimant « notamment », les médecins ne disposeront plus d'aucune arme pour traiter les HTO les plus fréquentes.

Lotfi BOUDALI rappelle qu'il est nécessaire d'informer les utilisateurs de l'absence de données dans cette indication.

³ Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL ;
Abstentions : Sophie GAUTIER et Marie-Laure LAROCHE.

Pierre AMBROSI suggère d'ajouter dans le RCP que l'on manque de données d'efficacité en l'absence d'études autres que celles menées sur les maladies neurodégénératives avec dysautonomie.

Patrick CARLIER se dit également gêné par le terme « *notamment* » et demande si l'ANSM a interrogé des psychiatres concernant les HTO induites par les psychotropes et notamment l'utilisation de l'Heptamyl®. Il serait intéressant d'étudier les effets de l'arrêt de commercialisation du Praxinor® et de la Yohimbine® sur les ventes des autres produits en 2014.

Lotfi BOUDALI précise que l'utilisation de l'Heptamyl® reste fréquente dans cette indication et note la demande relative aux ventes.

Jean LAFOND invite à insister sur les mesures annexes (hygiénico-diététiques, port de bas de contention...).

Pierre AMBROSI considère que cela relève plutôt de la HAS. Une information aux patients sera nécessaire pour qu'ils privilégient ces mesures, qui sont toutefois souvent insuffisantes.

Michel DOUSTEYSSIER suggère de supprimer le terme « *notamment* » si l'indication s'inscrit dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives, et de laisser le choix au médecin de prescrire hors AMM. Il demande sur quels arguments repose la recommandation d'une administration « *avant 18 heures* » et si cela n'entraîne pas un risque de perte d'efficacité au matin.

Lotfi BOUDALI la justifie par l'existence de poussées hypertensives après la prise du médicament et par l'élévation de la pression artérielle lors du passage en décubitus. C'est à ce titre que la prise du médicament ne doit pas être tardive. La durée d'action du Gutron® est courte et nécessite une adaptation des prises sur la journée : la part d'éducation thérapeutique est important.

Sophie GAUTIER comprend que la précision « *dans le cadre des maladies neurodégénératives* » découle du fait que c'est uniquement dans ce domaine que des études sont disponibles.

Lotfi BOUDALI confirme que c'est là que les recrutements de patients avec dysautonomie avérée ont été les plus nombreux.

Sophie GAUTIER estime qu'il s'agit soit « *du traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives* » soit « *du traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives* », ce qui ouvre la porte à l'utilisation du Gutron® dans toutes les autres indications de HTO.

Lotfi BOUDALI précise que le libellé initial ne mentionnait pas la dysautonomie avérée. Celle-ci a été ajoutée afin de cadrer l'utilisation du Gutron® à des contextes particuliers. Le « *notamment* » n'exclut effectivement pas les autres indications.

Michel DOUSTEYSSIER propose la formulation suivante « *traitement de l'hypotension orthostatique sévère avec dysautonomie avérée survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives* ».

Philippe LABRUNE le partage également, à partir du moment où cette formulation ne prive pas les médecins de médicaments à proposer à leurs patients.

Marie-Laure LAROCHE note que l'AMM repose sur des données cliniques, qui sont disponibles sur les maladies neurodégénératives. En parallèle, le terme « *notamment* » élargit les indications alors que les données ne sont pas disponibles pour les autres indications. Or la Commission vient de voter sur le fait de retirer un produit en l'absence de données. La proposition de Michel DOUSTEYSSIER est plus acceptable.

Lotfi BOUDALI reconnaît que les études réalisées portaient sur l'HTO avec dysautonomie, ce qui a amené à inclure des patients souffrant de maladies dégénératives.

Thierry VIAL demande si le déplacement du terme « *dysautonomie* » dans la formulation couvrira les indications qui préoccupent les médecins.

Pierre AMBROSI répond négativement, car la grande majorité des HTO sévères ne sont pas des dysautonomies.

Antoine PARIENTE se déclare totalement en accord avec la formulation proposée par Michel DOUSTEYSSIER.

Pierre AMBROSI indique que cette précision lui convient à partir du moment où elle laisse la porte ouverte à la prescription en dehors des dysautonomies.

Thierry VIAL estime que ce n'est pas le cas. Il suggère d'enlever « *notamment* » si l'ANSM souhaite limiter les indications à la réalité des patients inclus essais cliniques. L'ANSM peut également laisser la possibilité aux médecins d'utiliser le Gutron® dans d'autres contextes.

Pierre AMBROSI explique que la formulation initiale ne le gêne en rien dans ses prescriptions futures. En revanche, il sera très gêné si elle est restreinte aux dysautonomies sévères, dans la mesure où les autres médicaments n'ont pas d'AMM dans l'HTO et que le maniement de la fludrocortisone est complexe. Le « *notamment* » est donc capital à ses yeux. Ces précisions pourraient s'accompagner de la mention dans les RCP d'absence de données d'efficacité en dehors des maladies neurodégénératives avec dysautonomie.

Sophie GAUTIER considère que l'ajout de la phrase « *les données d'efficacité ne sont disponibles que dans le cadre de maladies neurodégénératives avec dysautonomie sévère* » à la suite de « *traitement de l'hypotension orthostatique sévère* » ouvrirait clairement la porte à d'autres indications. Soit l'indication reste suffisamment imprécise pour permettre aux prescripteurs de ne pas prescrire hors AMM, soit elle est très précise et les place systématiquement hors AMM.

Lotfi BOUDALI souligne le principe de l'indication supportée par les données cliniques. Il n'est pas justifié de prescrire le Gutron® dans les autres types d'HTO avec une AMM. Aller au-delà de ce qui a été documenté dans l'AMM revient à permettre une pratique à risque qui serait couverte par l'AMM.

Pierre AMBROSI suppose que les propositions de la Commission seront présentées à l'Europe.

Lotfi BOUDALI précise qu'un arbitrage européen ni a priori pas requis dès lors qu'il s'agit d'une clarification de l'indication de l'AMM et non d'une restriction, qui peut toutefois en être la conséquence.

Marie-Laure LAROCHE estime qu'il est possible de prescrire des produits hors AMM à partir du moment où des recommandations de sociétés savantes existent et permettent de viser toutes les situations pour lesquelles il n'existe pas de données cliniques.

Pierre AMBROSI rappelle que la prescription hors AMM est très réglementée en France.

Antoine PARIENTE n'est pas favorable à une indication ouverte. Il préfère une indication correspondant strictement aux données d'efficacité, qui même si elle entraîne des prescriptions hors AMM, n'encouragera pas le basculement de l'ensemble des patients sur le Gutron®.

Pierre AMBROSI demande si l'ANSM ou l'EMA peuvent inciter le laboratoire à mener un essai dans l'HTO iatrogène.

Michel DOUSTEYSSIER estime que si l'ensemble des autres traitements disponibles disparaît et que le Gutron® reste seul sur le marché, le laboratoire y verra rapidement son intérêt.

Lotfi BOUDALI modère cela en faisant référence à la menace de retrait d'AMM formulée par la FDA qui n'a pas été effective. L'indication d'AMM était la même que celle accordée en France. Il rappelle que les études post AMM sont moins contraignantes.

Pierre AMBROSI soumet au vote les cinq questions :

Considérant que le rapport bénéfice/risque de la spécialité GUTRON® (midodrine) est positif,

- 1) *La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé rend, après en avoir délibéré, un avis favorable, par 6 voix pour et 5 voix contre⁴, à ce que l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France de la spécialité Gutron® (midodrine) soit précisée à la rubrique 4.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la manière suivante : « traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...) avec dysautonomie avérée. ».*

Pascale DUGAST suggère que soit indiqué que la dernière prise le soit « au plus tard 4 heures avant le coucher ».

⁴ Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Véronique MICHOT, et Thierry VIAL
Voix contre : Michel DOUSTEYSSIER, Sophie GAUTIER, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE et Antoine PARIENTE.

- 2) *La Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé rend, après en avoir délibéré, un avis favorable, par 10 voix pour et 1 abstention⁵, à ce que l'information du produit à la rubrique 4.2 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) soit renforcée de façon à limiter le risque d'hypertension en recommandant que la dernière prise soit prise au plus tard 4 heures avant le coucher.*

Michel DOUSTEYSSIER explique son abstention par le fait qu'il n'est pas convaincu par cette recommandation.

- 3) *La Commission, après en avoir délibéré, rend un avis favorable, à l'unanimité⁶, à ce que l'information du produit soit amendée à la rubrique 4.5 (Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de façon à mentionner les interactions avec :*
- *médicaments bradycardisants*
 - *sympathomimétiques alpha,*
 - *alpha-lytiques*
 - *substrats CYP2D6,*
- 4) *La Commission, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité⁷, un avis favorable, à ce que la rubrique 4.8 (Effets indésirables) du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) soit amendée de façon à ajouter le risque d'angine de poitrine et de cardiopathie ischémique.*
- 5) *La Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé rend, après en avoir délibéré, un avis favorable, à l'unanimité⁸, à la restriction des conditions de prescription et de délivrance (CPD) : liste I.*

Philippe TRACOL entre dans la salle.

5.2 Surveillance et contrôle de certains dispositifs médicaux

5.2.1 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal (Avis)

Brigitte HEULS rappelle que le sujet des prothèses de hanche à couple de frottement métal/métal a été présenté à la Commission en juillet 2014. A cette occasion, la Commission avait souhaité recueillir l'avis de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT) sur le devenir des 3 catégories de prothèses et leur suivi clinique, radiologique et biologique.

Philippe TRACOL rappelle qu'il dispose d'un brevet de prothèse de hanche de la société Stryker, sans lien avec les prothèses métal/métal.

Il vient ce jour présenter les recommandations de la Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique.

L'avis de la SOFCOT s'appuie notamment sur les résultats des travaux de la Task Force et du Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux (SCENIHR- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) de la Commission européenne.

Ses recommandations sont les suivantes :

- Pour les têtes de petits diamètres : maintien sur le marché des implants à haute teneur en carbure,
- Pour les têtes de gros diamètres : arrêt total d'utilisation,
- Pour les prothèses de resurfaçage : maintien sur le marché. Il ajoute que cette décision a été adoptée à une courte majorité par le CNP de la SOFCOT.

Les arguments en faveur de leur maintien sont les suivants : un service rendu aux jeunes sportifs, une technique peu invasive, une absence d'usure, une absence de luxation, une absence de rupture ou de

⁵ Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL.
Abstention : Michel DOUSTEYSSIER

⁶ Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL.

⁷ Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL.

⁸ Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL

grincements, une courbe de survie comparable mais dans des mains expérimentées, une reprise plus aisée, une absence d'alternative actuelle et une toxicité non prouvée des ions métalliques.

Les arguments en défaveur de leur maintien sont les suivants : une technique exigeante, une absence de supériorité clinique, la nécessité d'un quota HAS de 50 par an (500 des 600 poses de prothèses de resurfaçage annuelles sont réalisées dans le Centre de Lille, les 100 restantes étant réalisées par des praticiens hors quota), des indications restreintes (homme, 50 ans, grosse tête native, ratio tête/col particulier), l'existence d'une niche, une crainte sur le non-respect des indications et l'absence de contrôle, le fait que la régulation soit aujourd'hui assurée par les fabricants, l'incertitude sur le devenir des ions métalliques et l'efficacité des implants conventionnels.

L'avis officiel de la SOFCOT est « *de maintenir le resurfaçage de hanche conformément aux recommandations du SCENIHR et de la HAS, à savoir chez l'homme jeune au ratio tête col adapté avec un diamètre de tête supérieur ou égal à 48 mm, uniquement par des chirurgiens expérimentés. D'autres conditions semblent indispensables : création d'un registre observationnel obligatoire, suivi clinique, contrôle du respect des indications et des conditions de pose. A ce jour aucune étude ne montre la toxicité des ions métalliques à moyen terme* ».

La SOFCOT a également été interrogée sur des recommandations de suivi des patients implantés :

Chez les patients asymptomatiques (absence d'anomalie clinique et radiologique), un suivi clinique et radiologique conventionnel sans dosage de cobaltémie est recommandé pour les têtes de petits diamètres. Pour les têtes de gros diamètres, il est recommandé une surveillance annuelle obligatoire, clinique et radiologique durant toute la durée de vie du dispositif avec obligation de convoquer de nouveau les patients. Un dosage unique ponctuel de la cobaltémie peut être proposé à 3 ans puis renouvelé tous les 3 ans.

Pour les porteurs de prothèses de resurfaçage, il est recommandé de réaliser un contrôle clinique et radiologique annuel pendant 5 ans puis un contrôle habituel après ce délai, avec un dosage de la cobaltémie à 3 ans. Si la cobaltémie est élevée, un nouveau contrôle à 3 mois est proposé ainsi qu'une recherche d'autres étiologies expliquant cette élévation. Si l'élévation est confirmée ou aggravée, des explorations complémentaires sont nécessaires (échographie, CT Scanner, MARS IRM).

Pour les patients symptomatiques, il est indispensable de mettre en œuvre les examens complémentaires (radiographie standard, cobaltémie, échographie, CT Scanner ou MARS IRM, seul examen fiable pour dépister une anomalie sur un implant métal/métal).

La SOFCOT a également émis des indications opératoires :

Chez les patients symptomatiques, si la cobaltémie est élevée et que les examens complémentaires sont positifs, une révision formelle après évaluation du rapport bénéfice/risque selon le patient est recommandée. Si la cobaltémie est élevée mais que les examens complémentaires sont négatifs, la recommandation est fonction du taux de cobalt. Si le patient présente un taux ≥ 7 ou $10 \mu\text{g/L}$ et que ce taux a augmenté après 3 mois, une intervention peut être recommandée.

Chez les patients asymptomatiques, présentant une anomalie radiographique ou une cobaltémie élevée lors de l'examen de routine, il est nécessaire de réaliser des examens complémentaires. En résumé, si la cobaltémie est supérieure à $7 \mu\text{g/L}$ et continue à progresser, une ré-intervention peut être proposée en fonction du rapport bénéfice/risque.

La cobaltémie est un examen onéreux (60 euros) et non remboursé, qui fait intervenir une technique difficile. On constate une grande variabilité selon les laboratoires et les patients. Enfin, le consensus est difficile sur l'interprétation. La SOFCOT reste très prudente quant à l'usage et l'utilisation de cet examen.

Brigitte HEULS apporte deux éléments complémentaires. Le Comité de coordination de toxicologie de l'ANSM, interrogé sur le volet de suivi des patients et en particulier sur les modalités de dosages des ions métalliques, a indiqué ne pas être en mesure de se positionner sur le seul dosage de la cobaltémie. L'ANSM envisage ainsi de conduire des travaux spécifiques sur les ions métalliques pour l'ensemble des implants. Par ailleurs, l'équipe d'épidémiologie de l'ANSM a mené une étude de survie prothétique des prothèses totales de hanche (PTH). Les premiers résultats à 33 mois ont montré que les PTH à couple de frottement métal-métal étaient de moins bon pronostic, concernant le risque de révision prothétique, que les PTH avec un autre couple de frottement. Les études à venir permettront de distinguer les prothèses de resurfaçage des autres types de prothèse.

Le plan d'actions envisagé par l'ANSM relatif au devenir des 3 catégories de prothèses à couple de frottement métal-métal est le suivant :

- l'utilisation des petites têtes à haute teneur en carbure persiste, sauf pour les femmes en âge de procréer, une décision devant être envisagée à l'encontre des petites têtes à faible teneur en carbure,
- l'utilisation des grosses têtes n'est plus possible du fait d'un taux de reprise supérieur à tout autre couple de frottement,
- L'utilisation des prothèses de resurfaçage est arrêtée, au vu des indications très restreintes, des conditions impératives à leur pose (chirurgien expérimenté et patient présentant des caractéristiques

spécifiques), de l'absence d'étude montrant la supériorité clinique ou une meilleure qualité de vie chez les patients porteurs de resurfaçage par rapport aux implants conventionnels. Par ailleurs, en cas de révision liée à une défaillance fémorale, la révision de la pièce cotyloïdienne est obligatoire, alors qu'un des avantages théoriques du resurfaçage était la reprise plus facile sans intervenir sur cette pièce. Enfin, des alternatives existent (implants à double mobilité, taux de survie plus important) et des incertitudes persistent sur la toxicité systémique aux ions métalliques.

A ce jour, certains centres en France ne respectent pas les conditions de pose et en particulier le seuil minimal de 50 patients, sachant qu'un chirurgien pratiquant le resurfaçage à la marge risque d'avoir un taux d'échec plus important qu'un poseur régulier. La surveillance par le fabricant ne paraît pas objective.

Brigitte HEULS présente les recommandations de l'ANSM en matière de suivi des patients implantés :

- Publier les recommandations de suivi des patients porteurs de ces prothèses proposées par la SOFCOT sous le double timbre de l'Agence et de la société savante,
- Mettre en place un groupe de travail pluridisciplinaire sur l'ensemble des patients porteurs de matériel métallique,
- Faire évoluer les recommandations de suivi des patients porteurs des PTH à couple de frottement métal-métal en fonction des résultats de ces travaux.

L'avis de la Commission est requis sur le devenir des 3 catégories de produits et sur le plan d'actions concernant les recommandations de suivi des patients implantés.

Antoine PARIENTE note une différence de positions sur les prothèses de resurfaçage entre l'ANSM et la SOFCOT.

Philippe TRACOL explique que des résultats présentés lors d'un symposium de 2009 ont montré que la double mobilité ne donnait pas de bons résultats chez les sujets jeunes (entre 50 et 60 ans), en raison de la qualité du polyéthylène sur des implants mis en place avant les années 80.

Pascale DUGAST note que le SCENIHR évoque le chrome en tant qu'indicateur, ce que ne fait pas la SOFCOT.

Philippe TRACOL explique que le cobalt reflète plus largement le relargage d'ions et est plus simple à doser.

Pierre AMBROSI s'enquiert de la nature du « suivi conventionnel » recommandé pour les têtes de petit diamètre.

Philippe TRACOL répond qu'il n'existe pas à ce jour de recommandations officielles de suivi de prothèse de hanche par les sociétés savantes. Un suivi « conventionnel » correspond globalement à un suivi clinique et radiographique à 3 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans, 7 ans, 10 ans et 15 ans. La SOFCOT va travailler à des recommandations de suivi.

Pierre AMBROSI demande pour quelle raison l'Agence n'est pas en mesure de faire respecter les quotas par les industriels.

Brigitte HEULS explique que ce quota lié aux conditions de remboursement relève du champ de compétences de la HAS.

Philippe LABRUNE estime que les 100 interventions qui ne sont pas réalisées à Lille sur les 600 annuelles pourraient être prises en charge par 2 autres centres, dans le respect du quota de 50/an. Un geste chirurgical peut manquer de précision s'il n'est pas souvent pratiqué.

Philippe TRACOL explique que les 100 interventions restantes sont disséminées dans plusieurs petits centres. La question du quota est sujette à débat : la fréquence du geste est-elle nécessaire à sa maîtrise ou bien est-ce la courbe d'apprentissage qui est importante ? L'historique du poseur est difficile à connaître. La SOFCOT estime que son rôle n'est pas « policier ». Celui-ci revient aux autorités sanitaires.

Pascale DUGAST demande comment l'ANSM va procéder pour ne plus permettre l'utilisation des grosses têtes.

Brigitte HEULS explique que si l'ANSM s'oriente vers une interdiction, celle-ci relèvera de la police sanitaire. La décision prise évitera qu'un fabricant souhaite en remettre sur le marché.

Philippe TRACOL rappelle que les grosses têtes ont été inventées pour reprendre celles de resurfaçage. Elles n'existent plus sur le marché, suite à des mésusages.

Philippe TRACOL quitte la salle.

Pierre AMBROSI rappelle que la Commission a rendu le 1^{er} juillet dernier un avis sur les trois catégories de produits :

- Avis favorable à la persistance de l'utilisation des prothèses de hanche à petites têtes à haute teneur en carbure, excepté pour les femmes en âge de procréer et sur une prise de décision à l'encontre des petites têtes à faible teneur en carbure (5 voix pour et 3 abstentions),
- Avis favorable à l'arrêt d'utilisation des prothèses de hanche à grosses têtes (unanimité),
- Abstention de la Commission concernant l'arrêt d'utilisation des prothèses de resurfaçage dans l'attente d'avis de la SOFCOT (6 abstentions et 2 voix contre).

L'avis de la SOFCOT ayant été présenté ce jour, le Président remettra au vote l'utilisation ou non des prothèses de resurfaçage.

Thierry VIAL considère qu'il s'agit d'avantage d'une problématique de technicien plutôt que de technique, qui présente des avantages lorsqu'elle est bien maîtrisée. Il aurait tendance à être favorable au maintien de ces utilisations, sous les conditions de contrôle et de surveillance des techniciens qui y ont recours. Il demande si des moyens réglementaires de type « agrément » permettraient de vérifier que ces techniques sont bien utilisées.

Pierre AMBROSI propose de reformuler la question : « *la Commission souhaite la poursuite de l'utilisation des prothèses de resurfaçage sous réserve que des mesures soient prises afin que les quotas soient respectés* ».

Brigitte HEULS rappelle que tous les patients n'ont pas accès aux centres spécialisés. Si les patients se rendent dans un établissement où la pose ne se fait pas correctement, il peut s'agir d'une perte de chance.

Sophie GAUTIER assure que les 500 patients pris en charge au centre lillois ne proviennent pas de la seule région Nord. Le choix se situe entre une perte de chance pour certains et la perte de chance pour tous !

Pascale DUGAST suggère de mentionner dans l'avis les bonnes pratiques professionnelles de pose.

Pierre AMBROSI estime que la Commission peut émettre le vœu que les agences sanitaires fassent en sorte que les prothèses ne soient pas distribuées en dehors des centres respectant les quotas.

Brigitte HEULS précise que l'ANSM n'a pas les moyens de le vérifier et doute que la HAS puisse le faire.

Sophie GAUTIER fait référence au registre existant pour les implants mammaires. Une traçabilité existe probablement pour les prothèses de hanche (numéros de lots).

Brigitte HEULS rappelle que les praticiens français remplissent peu les registres observationnels. La traçabilité du dispositif médical est différente de la tenue des registres, qui implique de renseigner les conditions de pose, les circonstances, les indications... Le numéro de lot permet simplement de déterminer la provenance de la prothèse au moment de l'explantation.

Pascale DUGAST regrette que la législation ne permette pas le contrôle d'un dispositif médical comme elle le permet pour un médicament via un cadrage de type AMM. Il est inquiétant de constater que le contrôle est assuré par le fournisseur, qui vend le produit et forme lui-même les chirurgiens. Il serait nécessaire de faire évoluer la réglementation.

Sophie GAUTIER quitte la séance.

Brigitte HEULS assure qu'il existe une procédure d'évaluation clinique du dispositif médical. Si l'on compare la situation avec celle d'un médicament, l'examen actuellement réalisé sur les prothèses de hanche est en aval de la mise sur le marché et reviendrait à une utilisation « hors AMM ». La procédure amont n'intervient pas comme facteur discriminant. L'ANSM a fortement insisté pour rendre les registres obligatoires et l'Europe sera également fortement incitative lors des prochaines révisions réglementaires.

Michel DOUSTEYSSIER estime que les quotas semblent arbitraires et ne reflètent pas la réalité. Il serait préférable d'encadrer la pratique plutôt que de fixer un quota d'actes.

Thierry VIAL demande si le quota permet le remboursement.

Brigitte HEULS explique que le respect du quota est une condition du remboursement. Le chiffre traduit la pseudo-spécialisation du chirurgien.

Pierre AMBROSI met au vote le premier projet d'avis.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend un avis favorable, à l'unanimité⁹, sur la poursuite de l'utilisation des prothèses de resurfaçage, sous réserve que des mesures soient prises pour que leur pose soit exclusivement réservée à des chirurgiens expérimentés.

Pierre AMBROSI invite ensuite la Commission à se prononcer sur la mise en place de recommandations de suivi.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend un avis favorable, à l'unanimité¹⁰, à la publication de recommandations de suivi clinique, radiologique et biologique des patients porteurs de prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal, sous le double timbre de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT).

Jean LAFOND et Véronique MICHOT quittent la séance.

Le Président met au vote le dernier projet d'avis.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend un avis favorable, à l'unanimité¹¹, à la poursuite des travaux sur la toxicité des ions métalliques chez les patients porteurs d'implants métalliques, et notamment de prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal.

Marie-Laure LAROCHE indique que la poursuite du resurfaçage pourrait être autorisée sous la condition de surveiller l'absence de dérapage.

Philippe LABRUNE ajoute que personne ne connaît les effets de 10 ans de cobaltémie élevée.

En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 16 heures 55.

⁹ Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL.

¹⁰ Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Véronique MICHOT, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL.

¹¹ Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Philippe LABRUNE, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL.