

Secrétariat des Commissions

Commission de suivi du rapport  
bénéfice/risque des produits de  
santé N°7

28 janvier 2014

---

Compte-rendu de réunion du 28 janvier 2014

---

**PARTICIPANTS**

**Membres de la Commission présents :**

Pierre AMBROSI  
Hélène BERRUE GAILLARD  
Patrick CARLIER  
Loïc DE CALAN  
Michel DOUSTEYSSIER  
Pascale DUGAST  
Sophie GAUTIER  
Philippe LABRUNE  
Jean LAFOND  
Véronique MICHOT  
Antoine PARIENTE  
Catherine SGRO

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

Marie-Laure LAROCHE  
Thierry VIAL

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

Dominique MARANINCHI

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

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

**Intervenants de l'ANSM :**

Patrick MAISON, directeur - Direction de la surveillance (SURV)  
Nathalie DUMARCET – Chef de Pôle dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares - Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (DPINFHEP)

Joseph EMMERICH, directeur, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (DPCARDIO)

Augusto FERNANDEZ, évaluateur - Pôle neurologie, psychiatrie, anesthésie - Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DPNEURHO)

Catherine DEGUINES, chef de Pôle neurologie, psychiatrie, anesthésie - Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DPNEURHO)

Isabelle ROBINE, chargée de mission PRAC - Direction de la surveillance (SURV)

Juliette DUBRUL, évaluateur - Pôle réglementaire – Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)

#### **Autres participants de l'ANSM :**

Laura ANDREOLI, évaluateur - Pôle neurologie, psychiatrie, anesthésie - DPNEURHO

Caroline SEMAILLE, directrice, DPINFHEP

Bich-Hang PHAM, évaluateur, SURV

#### **Autres participants**

Maud DRAPIER, rédactrice société UBIQUS

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

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

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

## Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE PRAC LORS DES REUNIONS DU 2 AU 5 DECEMBRE 2013 ET DU 6 AU 9 JANVIER 2014 .....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA REUNION DU 26 NOVEMBRE 2013 .....</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS .....</b>	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES .....</b>	<b>7</b>
5.1	Gynergene caféiné : modification des conditions de prescription et délivrance	7
5.2	Pilules de 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> générations : conclusions finales de l'arbitrage	11
5.3	Nouvelles conditions de prescription et délivrance de Soriatane (acitrénine)	13

*La séance est ouverte à 13 heures 15.*

## **1 Introduction**

Dominique MARANINCHI annonce qu'il souhaite rencontrer l'ensemble des Commissions afin d'échanger avec elles et réaliser un point de situation. L'Agence a vu son organisation modifiée par la loi voici environ un an. Sa nouvelle organisation ne s'articule pas encore parfaitement avec les projets et programmes qu'elle met en œuvre ni avec ses nouvelles commissions. Chaque Commission est différente, mais la Commission de suivi est la plus importante car critique sur la sécurité et l'utilisation des produits. La notion de pharmacovigilance évolue vers la notion de réévaluation du bénéfice/risque. La commission n'est en aucun cas une chambre d'enregistrement. Pour ce faire, un pilotage le plus transparent possible est nécessaire et l'Agence est ouverte sur ses modalités de fonctionnement.

Cette ouverture dépend pour beaucoup de Patrick MAISON, en charge de la Direction de la Surveillance et qui pilotera pour l'Agence la programmation et l'interface avec cette Commission. Il est par ailleurs nécessaire de revoir la programmation des sujets et lorsque de besoin, de recourir à des experts extérieurs pour éclairer les membres de la commission sur une problématique particulière. Enfin, l'Agence doit être davantage à l'écoute des attentes des membres de la Commission sur les dossiers qui leur sont soumis. Certains éléments sont immuables, comme le devoir de transparence et le devoir de respecter et protéger les membres de la Commission. Il propose que l'Agence et la Commission s'accordent deux mois pour réaliser un véritable partage des programmes et des méthodes d'actions.

Pierre AMBROSI assure le Directeur de l'ANSM de la motivation et de l'implication des membres de la Commission. Il estime bien résumer leur sentiment en indiquant qu'ils sont fréquemment frustrés de constater que les ordres du jour comptent davantage de sujets pour information que pour avis. Il transmet également leur surprise de n'avoir à ce jour jamais abordé le dispositif médical, alors que l'appétence de la Commission pour ce sujet est forte.

Dominique MARANINCHI convient tout à fait du sentiment de frustration exprimé par le Président de la Commission et souligne la difficulté à interroger la commission compte tenu des contraintes - d'ordre réglementaire vis à vis des firmes ou de l'Agence européenne ou d'ordre sociopolitique pour les sujets dit « de société » - auxquelles elle est soumise. L'Agence doit réussir à les intégrer dans le fonctionnement de la Commission. Il existe de plus des zones de recoupement entre les différentes Commissions. Le principe est qu'une Commission ne défasse pas ce qu'a fait une autre. Les lignes de partage des programmes de travail doivent être mieux connues de chacun.

Le sujet des dispositifs médicaux est majeur. La quatrième Commission intitulée « Prévention des Risques » souhaite examiner ce sujet. Le secteur des dispositifs médicaux est stimulant mais non réglementé, c'est-à-dire sans étapes réglementaires de passage et avec des marges de décisions étroites. Les deux seuls niveaux de décisions de l'Agence sont l'information pour réaliser une mise en garde aux utilisateurs ou la décision de police sanitaire. Les Présidents et animateurs de Commissions doivent réfléchir à trouver un équilibre sur le sujet des dispositifs médicaux. La quatrième Commission doit en traiter un certain nombre, dans la mesure où ce secteur présente de nombreux sujets transversaux de risque (ex. : exposition à des produits contenant des substances plastiques) sur lesquels l'Agence doit jouer un rôle d'investigation et d'arbitrage. Il attend la vision de cette quatrième Commission pour trouver cet équilibre, dans l'idée d'un partage des méthodes et des champs entre les Commissions.

Patrick MAISON partage avec la Commission le fait que la clarification de la place et du rôle de la Commission sont prioritaires. Ensuite, la Commission doit disposer de tous les éléments pour émettre son avis et peut recourir à des experts extérieurs. Enfin, l'Agence peut davantage échanger avec la Commission quant aux types de produits examinés. Les membres de la Commission peuvent souhaiter travailler sur certains produits ou sujets en particulier, tout en s'inscrivant dans le calendrier de l'Agence.

Dominique MARANINCHI ajoute qu'il est impératif que cette Commission s'articule avec le Comité technique de pharmacovigilance et le programme de pharmacovigilance de l'Agence. Si le rôle des Comités techniques consiste à faire une interface pour l'instruction, celui des Commissions intervient au niveau de l'arbitrage. Ces prérogatives doivent être éclairées par un texte et un règlement. Afin de

créer un continuum entre les sujets examinés par les uns et les autres, les membres des Comités techniques doivent pouvoir venir présenter leurs travaux au sein de la Commission en tant qu'experts externes.

Pascale DUGAST suggère de traiter la question de la matériovigilance relative aux logiciels intra-hospitaliers et, concernant les dispositifs médicaux, d'envisager une répartition entre les Commissions distinguant ceux qui contiennent un principe actif de ceux qui n'en contiennent pas.

Dominique MARANINCHI indique que la Commission n'est pour le moment pas surchargée par les programmes de révision des bénéfices/risques des médicaments – 15 000 produits, dans un univers très réglementé. Tous ces sujets existent dans le programme de travail de l'Agence et doivent être répartis entre les Commissions de manière cohérente. Les dispositifs médicaux sont également nombreux mais peuvent être regroupés dans des familles plus restreintes.

Jean LAFOND rappelle que les associations de patients et les représentants de l'ANSM se sont rencontrés le 22 janvier dernier. La question de la transversalité entre les Commissions et les Comités d'interface a été évoquée. Il serait intéressant que la Commission soit régulièrement informée des travaux des Comités. Les associations souhaitent que les documents et ordre du jour leur soient adressés plus tôt afin de leur permettre de les étudier et jouer pleinement leur rôle « civil ». Leur intervention au sein des Commissions ne s'apparente en aucun cas à une promotion de leur combat. Les associations ne savent pas ce que font les autres instances, comment fonctionne l'Agence, ni comment le choix des sujets soumis est réalisé.

Dominique MARANINCHI l'assure que l'Agence ne néglige pas la capacité de saisine des associations. Il est également nécessaire de clarifier la manière dont les sujets soumis sont choisis. Si elle est relativement claire pour la première et la troisième Commissions, elle l'est moins pour la Commission de Suivi et encore plus difficile pour la quatrième Commission. Le fait de désigner des Directeurs responsables de l'Agence pour être l'interface du moteur des Commissions est important. Des zones de recoupement existent entre les Commissions, et le traitement transversal de certains sujets pourrait être bénéfique.

L'ANSM privilégie le rôle des associations de patients et les priorise par rapport aux autres parties prenantes rencontrées dans le cadre des Comités d'interface (industriels et les professionnels de santé). La priorité des rencontres entre Comités d'interface sera portée par des sujets transverses, comme la problématique des ruptures d'approvisionnement. Chaque Commission pourrait contribuer à de telles thématiques.

Catherine SGRO estime qu'il est nécessaire de renforcer les méthodes de fonctionnement au sein de la Commission : les inconnues relatives à l'organisation interne de l'Agence restent nombreuses, notamment sur la répartition des missions en matière d'évaluation du bénéfice et d'évaluation du risque. La Commission a la capacité de faire intervenir des experts extérieurs, mais des groupes d'experts spécialisés existent déjà au sein de l'Agence. Elle demande si ces groupes de travail peuvent apporter des informations précises à la Commission sur le bénéfice des produits examinés. Il est nécessaire de préciser l'organisation matricielle de l'Agence, ainsi que le circuit de l'AMM depuis la disparition de la Commission d'AMM.

Dominique MARANINCHI confirme que l'Agence dispose d'experts internes, d'experts intervenant dans des groupes de travail réguliers et d'experts intervenant dans des Commissions scientifiques spécialisées et temporaires. Concernant la gestion du processus de travail, il est difficile de changer 30 ans de tradition, normés par le Code de la santé publique. Selon ce dernier, la Commission d'AMM instruisait l'intégralité des dossiers et décidait avec ses groupes de travail, l'Agence devait suivre ses travaux. Avec la nouvelle loi, qui se cale sur le fonctionnement des autres pays européens, la Commission d'AMM et ses groupes de travail n'existent plus. A présent, des groupes de travail thématiques, par pathologie ou transversaux sont à la main des Directions de l'Agence :

- Les Directions métiers : la Direction des affaires juridiques et réglementaires, la Direction de l'évaluation, avec des ressources collectives et rares, et la Direction de la surveillance,
- Les 7 Directions produits.

Toutes les Directions font du « bénéfice/risque ». Des compétences particulières et pointues sont nécessaires pour analyser les bénéfices ou se positionner par rapport à une pathologie et pour analyser les risques en fonction de l'utilisation des produits, de leur spécificité et de leur environnement. Globalement, il s'agit d'un arbitrage bénéfice/risque. Enfin, un Comité de Directions et

un Comité technique produits se réunissent chaque semaine. L'Agence pourra proposer en inter-commissions un séminaire de présentation afin d'expliciter les processus externes et internes.

Concernant les dispositifs médicaux, la qualité de l'évaluation médicale et scientifique portée par l'Agence aidera probablement à faire évoluer la réglementation dans le domaine.

Jean LAFOND demande au Directeur de l'Agence s'il a les moyens de mener ses missions comme il le souhaiterait.

Dominique MARANINCHI indique que l'Agence doit arbitrer ses moyens entre ses différents métiers : enregistrement de dossiers, règlementer dans un environnement national et international, instruire des problèmes de santé publique et enfin décider pour le compte de l'Etat et pour prendre des décisions de sécurité dans l'intérêt des patients. Un millier de personnes formées et compétentes travaillent dans cette Agence, avec quelques perles rares de compétences uniques. Selon les sujets à traiter, les ressources ne sont pas toujours disponibles au bon moment. Pour y pallier, elle doit s'appuyer sur l'expertise externe et essayer d'optimiser ses moyens en simplifiant ses tâches administratives afin de libérer le temps des experts. Certains arbitrages se basent sur la sécurité des patients. Le législateur a confié à l'Agence la prise en charge de produits dignes d'intérêt comme les cosmétiques, mais sur lesquels elle se penche moins.

Comme d'autres opérateurs de l'Etat, l'ANSM a été inscrite dans la Loi de finance avec la création de 80 postes porteurs de nouvelles missions. Ces + 80 postes se sont progressivement transformés en - 10. L'Agence a redéployé et réorganisé son activité et ses priorités. L'Agence aurait eu besoin d'un temps plus long pour installer son système de manière plus robuste. Si les autres agences européennes ont suivi le même mouvement, la France est allée relativement vite sur la mise en place du PRAC, l'évaluation du bénéfice/risque et la transparence. L'ANSM souhaite par ailleurs s'ouvrir davantage sur les universités et les organismes de recherche, afin qu'ils contribuent à la rendre plus performante.

Il donne rendez-vous dans trois mois à la Commission, avec un programme.

*Dominique MARANINCHI quitte la séance à 13 heures 55.*

## **2 Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC lors des réunions du 2 au 5 décembre 2013 et du 6 au 9 janvier 2014**

Les travaux du PRAC relatifs au dossier Protélos®, examiné en janvier 2014 sont présentés.

Le ranélate de strontium (PROTELOS) est utilisé chez la femme ménopausée ou chez l'homme dans le traitement de l'ostéoporose afin de réduire le risque de fractures osseuses. Il est autorisé dans tous les pays de l'Union européenne et est commercialisé en France depuis janvier 2006. Depuis 2007, il fait l'objet en France d'une surveillance renforcée, notamment en raison des risques d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves (DRESS). Du fait de ces problèmes de sécurité, la France avait initié, en 2011, une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit. Les autorités de santé européennes avaient alors considéré que le rapport bénéfice/risque était favorable sous réserve de nouvelles contre-indications. Une lettre aux prescripteurs avait été adressée par l'ANSM faisant état de cette décision européenne en avril 2012.

En avril 2013, lors de l'évaluation européenne de routine du rapport bénéfice/risque de ce médicament, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde s'ajoutant aux risques déjà identifiés (accidents thromboemboliques veineux et DRESS) a été mis en évidence. L'indication du ranélate de strontium a alors été restreinte au traitement de l'ostéoporose sévère et contre-indiqué aux patients à risque cardiovasculaire, avec renforcement des informations de sécurité présentes dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (contre-indications et précautions d'emploi). Toutefois, afin d'évaluer précisément l'impact des restrictions de la population cible du ranélate de strontium sur la diminution du risque cardiovasculaire et de s'assurer de l'efficacité du produit dans cette nouvelle population cible : ostéoporose sévère chez les sujets à risque élevé de fracture (femmes ménopausées et hommes), un arbitrage européen selon un article 20 a été initié.

A l'issue de l'évaluation, les données disponibles ont montré que les restrictions d'indication et les nouvelles contre-indications permettent certes de réduire le risque cardiovasculaire mais la population pouvant bénéficier de ce traitement est difficilement identifiable. En effet, la population la plus à même de bénéficier d'un traitement ostéoporotique est également celle qui est à risque cardiovasculaire. Il est difficile d'établir si les mesures de minimisation des risques mises en place sont applicables dans

la pratique clinique pour un traitement chronique. Le PRAC a donc recommandé la suspension de ce produit.

Ce médicament étant enregistré selon une procédure d'AMM centralisée, la recommandation du PRAC sera transmise au CHMP qui émettra alors son opinion lors de sa session mensuelle fin janvier, puis la Commission européenne aura 2 mois pour adopter une décision finale.

Dans l'attente de la décision finale, l'ANSM rappelle ses recommandations suites aux sessions du PRAC d'avril et de mai 2013 :

- Les professionnels de santé doivent prendre en compte dès maintenant les résultats de l'évaluation européenne dans leur pratique quotidienne et ne plus initier de traitement par ranélate de strontium
- Les patients qui prennent actuellement ce traitement sont invités à consulter sans urgence leur médecin traitant.

### **3 Approbation du compte rendu de la réunion du 26 novembre 2013**

Pierre AMBROSI invite la Commission à approuver le compte rendu de la réunion du 26 novembre 2013.

David MORELLE ne signale aucun commentaire supplémentaire à apporter.

*Le compte rendu de la réunion du 26 novembre 2013 est adopté à l'unanimité.*

### **4 Annonce des conflits d'intérêts**

*Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 28 janvier 2014.*

### **5 Dossiers thématiques**

#### **5.1 Gynergène caféiné®: modification des conditions de prescription et délivrance**

Gynergène caféiné® est un antimigraineux dérivé de l'ergot de seigle indiqué dans le traitement de la crise de migraine. L'AMM obtenue en 1976 a été validée en 1991. Il est délivré sur prescription médicale et est inscrit sur la liste des substances vénéneuses I. Deux nouvelles études randomisées versus triptans réalisées en 2002 et 2003 ont démontré une efficacité du produit, mais inférieure à celle des triptans. Le CRPV de Grenoble, chargé de l'évaluation des données de sécurité, a mis en évidence deux cas de fibrose (une rétropéritonéale, une pleurale), un cas d'hypertension pulmonaire et un cas de polyvalvulopathie (dans une association avec Médiator®, Isoméride® et fluoxétine). Le CRPV de Grenoble a conclu à un risque potentiel lié davantage à un usage prolongé qu'à la dose, et ce, malgré l'indication dans la crise de migraine qui correspond à un traitement ponctuel. Le GTNPA a conclu à un rapport bénéfice/risque positif pour Gynergène caféiné®, mais recommande de l'utiliser en 2<sup>ème</sup> voire 3<sup>ème</sup> ligne pour les patients non soulagés par les AINS et ne répondant pas aux triptans. Le GTNPA propose une modification du libellé de l'indication, une diminution de la posologie et de la durée du traitement, une communication aux professionnels de santé et la réalisation d'une étude d'impact des mesures précédentes. L'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans et les sujets de plus de 65 ans n'est pas recommandée, en l'absence de données.

Les conditions de prescription et de délivrance sont actuellement celles de la liste I. Le groupe de travail conditions de prescription et de délivrance propose un maintien en liste I avec une prescription et un renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.

Etant donné la modification de l'indication dans le traitement de la crise en deuxième ligne et que les risques sont moins importants qu'avec d'autres dérivés de l'ergot de seigle utilisés à long terme, il est proposé à la Commission de se prononcer sur une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie (hôpital/ville) et un renouvellement non restreint pour la spécialité Gynergène caféiné®.

Catherine SGRO demande à se faire préciser le terme « initiale annuelle ».

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il s'agit d'une prescription initiale réservée aux neurologues et ayant une durée d'un an.

Catherine DEGUINES précise que le patient doit présenter la prescription initiale avec les renouvellements émanant d'un généraliste pendant un an.

Antoine PARIENTE estime que la principale crainte dans ce dossier provient des patients migraineux qui utilisent Gynergène® plus que de raison. Il paraît raisonnable d'essayer de contrôler sa fréquence d'utilisation.

Philippe LABRUNE indique ne jamais utiliser ce produit, dans la mesure où il travaille avec des enfants, chez qui les AINS et les antalgiques fonctionnent bien. L'utilisation chronique paraît mauvaise et il est raisonnable de le réserver au traitement de la crise migraineuse, sur une courte durée.

Sophie GAUTIER demande pour quelle raison ce médicament est conservé, combien de personnes sont concernées et si Gynergène caféiné® représente une véritable alternative thérapeutique.

Pierre AMBROSI répond que Gynergène caféiné® est la solution pour les 10 % des migraineux ne réagissant ni aux triptans ni aux AINS.

Hélène BERRUE GAILLARD estime qu'au regard des données de pharmacovigilance, la problématique semble limitée.

Pierre AMBROSI reconnaît que le nombre de cas rapportés est insignifiant sur 27 ans. Néanmoins, le problème est posé par extrapolation de ce qui est survenu avec les autres dérivés de l'ergot de seigle et qui laisse penser qu'une consommation continue pourrait être dangereuse, notamment au niveau valvulaire. Il paraît nécessaire d'empêcher l'abus de consommation de dérivé d'ergot de seigle.

Jean LAFOND demande ce qu'apporte la caféine.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'elle était supposée potentialiser l'effet de l'ergotamine, ce qui n'a jamais été démontré.

Pascale DUGAST indique que la caféine accélère le passage dans le sang et augmente l'absorption digestive de 44 %.

Jean LAFOND demande quel recours ont les patients de plus de 65 ans qui ne réagissent plus aux AINS et aux triptans.

Catherine DEGUINES reconnaît que la question est posée. L'ANSM essaie d'encourager l'inclusion de patients de plus de 65 ans dans les études.

Jean LAFOND note que dans les recommandations, c'est au patient d'être attentif à un éventuel mésusage et au risque d'addiction.

L'évaluateur de l'ANSM précise que c'est au prescripteur de demander au patient d'y être attentif.

Michel DOUSTEYSSIER indique que si les propositions de modification de RCP paraissent cohérentes, il reste dubitatif sur la restriction de prescription aux seuls neurologues, car la pathologie migraineuse relève essentiellement de la médecine générale. Il serait regrettable de priver la médecine générale de la ressource de ce médicament.

Patrick CARLIER partage cette remarque et ne perçoit pas la différence faite entre les triptans, qui ne sont pas non plus sans risque et Gynergène caféiné®. Il se trouvera gêné en pratique courante de demander aux quelques patients qui ne répondent qu'à Gynergène® depuis plusieurs années d'aller voir un neurologue pour se le faire prescrire. La médecine générale se trouverait privée d'une prescription qu'elle maîtrise plutôt bien.

Pascale DUGAST est favorable au maintien en liste I. Elle émet des réserves quant à la restriction de prescription aux neurologues. Enfin, elle s'étonne de constater que le diergospray® (dihydroergotamine), médicament de la crise migraineuse également et qui est en liste II, n'est pas



évoqué ici, même si la dihydroergotamine est très peu métabolisée est certainement mieux tolérée que l'ergotamine.

Véronique MICHOT n'est pas favorable à une restriction de prescription aux seuls neurologues.

Loïc DE CALAN indique que la migraine relève du domaine de compétence du médecin généraliste. Il ajoute par ailleurs le problème de l'accessibilité à un neurologue sur le territoire. Les problèmes de démographie médicale sont les vrais régulateurs.

Pierre AMBROSI confirme que la prescription des antimigraineux relève de la médecine générale et que l'accès aux neurologues pose problème dans certaines régions de France. La proposition semble surdimensionnée au regard de la problématique. En dehors d'une information aux prescripteurs, il demande s'il existe d'autres moyens réglementaires d'éviter les abus en limitant le renouvellement par exemple. Il souhaite savoir si la proportion de mésusage de Gynergène caféiné® a été mesurée.

Catherine DEGUINES répond qu'il n'existe pas de données sur le mésusage, en dehors des notifications issues de la pharmacovigilance. Les ordonnances sécurisées sembleraient excessives pour ce produit dont la prescription est déjà cadrée par la liste I.

Pascale DUGAST suggère de rappeler les doses maximales à ne pas dépasser, à savoir, 6 mg/jour et 10 comprimés par semaine. La notion de traitement continu ou discontinu est complexe dans cette pathologie.

Catherine DEGUINES répond qu'une lettre aux prescripteurs est prévue et que ces informations seront précisées.

Philippe LABRUNE précise que les parents doivent parfois attendre 6 à 10 mois pour obtenir un rendez-vous avec le centre de référence de la migraine de l'enfant à Paris. La plupart des centres de référence sont tenus par des neurologues, qui sont rares en ville.

Catherine SGRO considère que la seule manière d'utiliser ce médicament dans l'objectif de traiter une crise est de rendre l'ordonnance non renouvelable et/ou de limiter la quantité délivrable par semaine.

Catherine DEGUINES confirme que l'ANSM a réfléchi à la dose maximale délivrée en fonction du nombre de comprimés.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'information « *ne pas dépasser 10 comprimés par semaine* » est supprimée et remplacée par « *La dose maximale quotidienne ne doit en aucun cas dépasser 4 mg (4 comprimés par jour). Il est recommandé de comptabiliser le nombre de jours avec prise de traitement par mois. Le traitement devra être reconsidéré si le patient a besoin de plus de 2 jours de traitement par semaine depuis plus de 3 mois, en vue de la prescription d'un traitement de fond.* ». Il indique que la notion de 10 comprimés par semaine a été supprimée compte tenu du nombre limité de 20 comprimés par boîte qui correspond à la posologie recommandée et de la nécessité d'avoir recours à un traitement de fond en cas de crises très rapprochées.

Catherine SGRO confirme la pertinence de cette précaution, mais doute que le patient la respecte.

Jean LAFOND estime que le mésusage peut s'expliquer par le fait qu'il est recommandé de prendre Gynergène® dès les premiers signes annonciateurs, qui peuvent être différemment interprétés selon les patients.

Sophie GAUTIER considère que les migraineux savent généralement bien gérer leurs crises et rappelle que ce médicament est repoussé en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention. Elle doute qu'il soit nécessaire d'aller au-delà d'une nouvelle information en précisant à partir de quel moment il est nécessaire de mettre un traitement de fond en place. Il serait préférable de se pencher également sur le mésusage des triptans.

Catherine DEGUINES rappelle que le risque lié à Gynergène® est un risque de fibrose suite à une utilisation au long cours.

Véronique MICHOT indique que Gynergène® est beaucoup moins utilisé que les triptans, utilisés en première intention. Il concerne fréquemment des patients initialisés depuis très longtemps. Il ne semble justifié de faire une différence sur le mésusage des triptans et de Gynergène®.

Patrick CARLIER confirme que le risque majeur à craindre est la fibrose. La prescription de l'antimigraineux Désernil®, n'a jamais été retirée aux généralistes alors qu'il ne serait pas gênant de restreindre sa prescription aux neurologues compte tenu du très faible nombre de patients concernés.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le Désernil® fait partie des dérivés de l'ergot de seigle dont l'arbitrage européen est en cours.

Patrick MAISON conclut des précédents débats que la Commission ne retient pas la mesure de restriction aux spécialistes en neurologie pour la prescription initiale annuelle. Le risque potentiel supérieur des autres produits dérivés de l'ergot de seigle a été évoqué, néanmoins, pour ce produit des mesures de minimisation des risques devraient être mises en place comme notamment la réduction du champ de remboursement. Il souhaite connaître l'avis de la Commission sur les autres solutions applicables.

Sophie GAUTIER comprend la réserve de l'ANSM liée à la nature même de ce dérivé d'ergot de seigle, même s'il semble moins nocif que les autres. Les patients qui l'utilisent sont déjà en impasse thérapeutique. Il ne semble pas raisonnable de leur rendre le traitement encore plus contraignant en raison d'un risque hypothétique, difficile à démontrer en pharmacovigilance. La proposition ne lui semble pas très proportionnée. Le fait de le maintenir en 3<sup>ème</sup> ligne, une fois que les AINS et les triptans ont été essayés sans succès, semble suffisant pour gérer cette petite masse de patients qui connaissent bien leur maladie.

Hélène BERRUE GAILLARD appelle à la prudence sur la mesure consistant à diminuer le champ de remboursement de certains médicaments qui peuvent être parfois utilisés dans une maladie rare.

Pierre AMBROSI propose de synthétiser les débats et de passer au vote. Il note qu'aucun membre de la Commission ne souhaite procéder à un vote à bulletin secret. Les votes portent sur :

- *la modification des RCP et le passage en 3<sup>ème</sup> intention de Gynergène caféiné®.*

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des votants sur la modification des RCP et le passage en 3<sup>ème</sup> intention de Gynergène caféiné®.*

- *le renforcement de l'information des prescripteurs sur les dangers du mésusage*

Sophie GAUTIER souhaite que les pharmaciens soient également concernés.

Patrick CARLIER suggère également d'y intégrer les associations de malades migraineux.

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des votants sur le renforcement de l'information des prescripteurs, des pharmaciens et des utilisateurs sur les dangers du mésusage de Gynergène caféiné®.*

- *La restriction de la prescription initiale annuelle aux spécialistes en neurologie*

*La Commission émet un avis défavorable à l'unanimité des votants sur la restriction de la prescription initiale annuelle de Gynergène caféiné® aux spécialistes en neurologie.*

Antoine PARIENTE se prononce défavorablement, tout en souhaitant que d'autres pistes de réflexions soient explorées pour limiter le mésusage des médicaments de la crise de migraine. Près de 5 % des utilisateurs de triptans ont une consommation équivalente à 8 mois par an. Si la situation est la même avec Gynergène caféiné® sur un nombre plus restreint de patients, cela est problématique.

Catherine SGRO suggère de limiter le renouvellement du traitement à deux fois, ce qui permettrait à ces patients de rencontrer leur généraliste au moins une fois par trimestre.

Catherine DEGUINES répond que cette possibilité sera examinée d'un point de vue réglementaire.

Michel DOUSTEYSSIER cite d'autres médicaments dangereux qui sont prescrits sur douze mois. Cette restriction lui semble démesurée.

Pascale DUGAST confirme que les quatre cas graves remontés doivent être rapportés au nombre de patients qui utilisent Gynergène caféine®. Il lui semble que d'autres molécules beaucoup plus dangereuses mériteraient d'être examinées et elle s'interroge sur la cohérence globale de ce qui est demandé à la Commission.

Hélène BERRUE GAILLARD demande à l'ANSM si ce médicament est utilisé dans d'autres pays et quels sont leurs rapports de pharmacovigilance.

L'évaluateur de l'ANSM répond que Gynergène® est vendu sur d'autres marchés européens, mais l'ANSM ne dispose pas de données de pharmacovigilance les concernant.

Catherine DEGUINES rappelle que les fibroses ne sont pas toujours diagnostiquées et identifiées comme liées à la prise du médicament. De plus, elle rappelle les limites des notifications de la pharmacovigilance.

Antoine PARIENTE rappelle que les dérivés d'ergot de seigle sont des agonistes sérotoninergiques au long cours avec une forte affinité pour ces récepteurs et entraînent des valvulopathies. Il cite l'exemple du Pergolide® utilisé au long cours dans la maladie de Parkinson qui a ensuite été retiré du marché et pour qui aucune notification de valvulopathie ne figure dans la base. Ces notifications sont arrivées en aval, une fois l'effet potentiel reconnu.

Pierre AMBROSI abonde dans ce sens.

## **5.2 Pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations : conclusions finales de l'arbitrage**

Joseph EMMERICH rappelle que la « crise des pilules » a débuté le 15 décembre 2012 à l'occasion d'un article paru dans le Monde relatant la plainte déposée contre Bayer et l'ANSM par une jeune femme victime d'un Accident vasculaire cérébral (AVC) alors qu'elle prenait un contraceptif oral combiné (COC) de 3<sup>ème</sup> génération. Un communiqué de presse de la Ministre de la Santé le 2 janvier 2013 a annoncé le déremboursement des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations (3G et 4G). Dès janvier 2013, l'ANSM a mis en place une cellule de crise et a réalisé un point presse régulier.

Les effets thromboemboliques des contraceptifs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations (1G et 2G) étaient connus depuis les années 1960, bien que rares (risque annuel de 6 pour 10 000 femmes, versus un risque de base de 2 pour 10 000 chez des femmes non utilisatrices). Le sur-risque des événements thromboemboliques provoqués par les 3/4G par rapport aux 1/2G a été évoqué par des articles du Lancet en 1995 (3G) et 2011 (4G). Les pilules 3/4G entraînent un sur-risque de 1,5 à 2 par rapport aux pilules 2G. L'ANSM a communiqué sur le sujet dès 2001, 2011 et en octobre 2012. L'ANSM avait renforcé les exigences relatives aux publicités concernant les 3/4G. Malgré la connaissance du risque et ces communications, la prescription des 3/4G restait élevée en France (40 à 50 % des prescriptions des COC et était en augmentation).

Toutes les contraceptions oestroprogestatives présentent une grande efficacité contraceptive, avec une efficacité comparable entre les générations. Si tous les COC diminuent l'acné versus placebo, les nouveaux progestatifs sont moins androgéniques mais aucune étude n'a démontré un bénéfice supérieur des 3/4G versus les 1/2G. Toutes ont un bénéfice au long cours vis-à-vis des cancers ovariens et de l'endomètre, sans avantage avéré des plus récentes.

Le risque thromboembolique est plus élevé pour les COC contenant des doses d'éthinylestradiol (EE) supérieures à 50 µg par rapport aux doses inférieures. Pour les COC contenant moins de 50 µg d'EE, le risque est principalement porté par le type de progestatif contenu dans la pilule. Les COC contenant du lévonorgestrel (LNG) présentent un moindre risque thrombotique lié à un moindre effet pro-coagulant que les COC de 3/4G. Le risque de thrombose veineuse est plus élevé pendant la première année de traitement d'un COC quel qu'il soit ou lors de la réintroduction après un arrêt de plus d'un mois. Même après un an d'utilisation, le sur-risque des COC 3/4G reste plus élevé même si le risque absolu annuel diminue. L'ensemble des revues de la littérature a bien démontré l'ensemble de ces risques.

Le risque thromboembolique des pilules contenant du LNG est similaire à celui des pilules contenant du norgestimate et est probablement similaire à celui des pilules contenant du dienogest. Le risque est augmenté pour les pilules contenant du gestodène, desogestrel, drospirone, étonogestrel et norelgestromin. Le risque est inconnu pour chlormadinone et nomegestrol.

14 millions de femmes en Europe prennent un COC. Au cours de la dernière décennie, et malgré des différences notables d'un état membre à un autre, on note une augmentation de prescription de COC contenant un autre progestatif que le LNG. Chez les utilisatrices de COC en France, l'exposition aux pilules 3/4G exposait à un sur-risque de maladie thromboembolique veineuse de 1 167 épisodes annuels et à 9 décès supplémentaires annuels. L'extrapolation de ces données à l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni et la France entraînait un excès de 7 764 maladies thromboemboliques veineuses et environ 60 décès annuels. Extrapolé à toute l'Europe, le sur-risque est de 10 000 maladies thromboemboliques veineuses et 100 décès. L'ANSM a porté ces données pharmacoépidémiologiques devant l'Europe, car il semble nécessaire de redéfinir la place des COC 3/4G.

Le risque artériel chez les utilisatrices en termes d'infarctus du myocarde (IDM) et d'AVC est augmenté par rapport aux non utilisatrices. Les deux principaux déterminants de ce risque sont l'âge (> 35 ans) et le tabagisme. Le risque thrombotique artériel est indépendant du type de progestatif des COC mais dépend de la dose en EE. Il est supérieur pour les COC contenant 50 µg d'EE comparé à ceux contenant moins de 50 µg d'EE. Le risque pour des doses entre 30 et 40 µg ou des doses de 20 µg est moins documenté

L'analyse de la base de pharmacovigilance montre que 40 à 50 % des femmes ayant eu une maladie thromboembolique veineuse et 60 à 70 % des femmes ayant fait un AVC présentaient des facteurs de risque préexistant lors de la prise de ces contraceptifs. Les facteurs de risque semblaient insuffisamment pris en charge chez une grande partie de ces femmes, ce qui pose la question de la sécurisation de la prescription de pilule.

En résumé, il faut retenir que tous les COC ont une efficacité identique en termes de prévention des grossesses, la perception des autres bénéfices par les prescripteurs et les patientes était en faveur des contraceptifs les plus récents mais ne reposait pas sur des données démontrées. Il existe un risque bien documenté et doublé pour les pilules contenant du gestodène, desogestrel, drospirone, étonogestrel ou norelgestromin par rapport aux C1G. Ceci est en faveur d'une prudence concernant la prescription des pilules les plus récentes. Ce risque relatif est relativement faible mais il faut garder à l'esprit que l'exposition de ces femmes est extrêmement large et que ce risque augmenté n'est contrebalancé par aucun bénéfice supplémentaire documenté. Au niveau européen, le risque extrapolé légitimait de porter le dossier pour demander de modifier les conditions de prescriptions de ces pilules.

La France a tenté sans succès d'obtenir auprès du Comité de pharmacovigilance de l'EMA une deuxième ligne de prescription des pilules de 3 et 4G. Un assouplissement de sa demande n'a pas non plus été accepté. Cela correspondait à recommander lors d'une primoprescription ou chez des patientes ayant un risque augmenté, la prescription d'un contraceptif ayant un risque documenté de maladie thromboembolique le plus bas possible. L'EMA a néanmoins accepté de bien détailler le risque dans les RCP, en mentionnant un risque supérieur. Le PRAC a abouti à la proposition finale que la décision de prescrire une pilule doit prendre en considération le risque actuel de la femme et notamment le risque de maladie thromboembolique veineuse et la comparaison de ce risque avec les autres COC. L'Europe a également décidé de prendre des mesures d'accompagnement : informations aux patientes, « Dear doctor letter » (DDL), document d'aide à la prescription. La France a par ailleurs décidé d'insérer une carte patiente dans les boîtes de contraceptifs oestroprogestatifs afin de rappeler les précautions d'emploi, les risques associés et les symptômes devant alerter les femmes.

Pour l'ANSM, le premier enjeu a consisté à sécuriser la prescription dans l'intérêt des femmes, à apporter une information juste et complète au public, aux professionnels de santé et aux médias, tout en répondant aux sollicitations importantes de la presse, en essayant de ne pas engendrer une inquiétude supplémentaire afin d'éviter des arrêts intempestifs de contraceptifs. Les équipes de l'ANSM ont été fortement mobilisées et le fonctionnement matriciel de l'Agence a été efficace au plus fort de la crise. Les messages et les objectifs ont été clairement transmis aux prescripteurs, ce qui a permis d'aboutir à de rapides modifications des comportements de prescriptions. Dans la mesure où l'ANSM avait déjà communiqué sur le sujet en 2001, 2011 et 2012, il apparaît que les communications

des agences sanitaires sont moins visibles que celles des industriels vis-à-vis de la prescription des médicaments. Cette constatation doit faire réfléchir l'ANSM sur les mesures à prendre lorsque ses messages ne sont pas suffisamment pris en compte.

La conséquence de cette démarche a néanmoins été très positive, car de décembre 2012 à août 2013, les prescriptions des COC 3/4G ont diminué de 36,6 % et celles de 1/2G ont augmenté de 24,3 %. Toutes générations confondues, on constate une faible diminution de consommation de pilules oestroprogestatives (- 1,4 %), une augmentation de 26 % de la prescription de stérilets, une légère augmentation de la contraception d'urgence (+ 4,7 %). Enfin, aucune donnée nationale n'indique une augmentation du nombre d'IVG.

Patrick MAISON précise que ce point ainsi que le suivant sont présentés pour information au Comité. Le premier répondait à une situation de crise, ce qui a rendu difficile la consultation de la Commission de Suivi. Le dossier relatif au Soriatane a également été traité dans l'urgence. Même si l'arbitrage a été adressé en urgence, il semble possible de consulter les instances nationales. Ce dossier a été introduit dans le programme de révision/réévaluation du bénéfice/risque de l'Agence. Le stade actuel en est à la révision de l'AMM.

### **5.3 Nouvelles conditions de prescription et délivrance de Soriatane (acitrétine)**

Nathalie DUMARCET explique que la révision des conditions de prescription et de délivrance fait suite à une étude réalisée sur la base de données issues de la CNAM. Cette mesure a généré une cascade de mesures afin de mieux encadrer le risque de grossesse sous Soriatane®.

Soriatane® (acitrétine) est un rétinoïde systémique dérivé de la Vitamine A et est tératogène. Ses indications thérapeutiques concernent le champ du psoriasis sévère, les ichtyoses graves et le lichen-plan.

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par l'acitrétine ne peut être envisagé que sous certaines conditions de prescription et de délivrance, renforcées en mars 2012 afin d'être alignées avec celles des autres rétinoïdes systémiques (isotrétinoïne, alitrétinoïne, ...) avec la mise en place notamment d'un programme de prévention des grossesses obligatoire depuis octobre 2012. Les modalités de ce programme de prévention des grossesses demeurent inchangées.

La durée de prescription pour la femme en âge de procréer reste limitée à un mois, la délivrance du produit devant se faire dans les 7 jours suivant la prescription et le pharmacien devant délivrer le produit seulement si la patiente présente son carnet-patient, précisant le résultat du test de grossesse. La contraception doit être mise en place au moins un mois avant le début du traitement et maintenue pendant toute la durée du traitement et au moins deux ans après l'arrêt du traitement, compte tenu de la nature tératogène du métabolite de l'acitrétine, stocké dans les graisses. Le risque, plus important chez les femmes obèses ou consommatrices d'alcool, est maximum dans les deux mois suivants l'arrêt du traitement. Le test de grossesse plasmatique doit être réalisé mensuellement dans les 3 jours précédant la prescription.

En revanche, désormais, l'initiation d'un traitement par acitrétine est réservée aux seuls dermatologues, les renouvellements mensuels pouvant être prescrits par tout médecin.

L'objectif de l'étude CNAMTS, basée sur le SNIIRAM et le PMSI, était d'évaluer le respect des recommandations de prévention de la grossesse. Dans la mesure où elle a uniquement porté sur les nouvelles prescriptions de Soriatane®, 7 663 femmes âgées de 15 à 49 ans ont été incluses, de janvier 2007 à décembre 2012. La réalisation de tests de grossesse dans les 3 jours précédant la délivrance du médicament et la survenue de grossesse pendant et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement étaient les critères de jugement.

La pyramide des âges des patients sous acitrétine montre que les prescriptions chez les femmes âgées de moins de 50 ans sont nettement moins nombreuses, ce qui signifie que le risque est bien connu. Toutefois, à l'instauration du traitement, 80 % des femmes n'ont effectué aucun test de grossesse. Les médecins généralistes réalisent un test de grossesse pour 7 % des femmes et les dermatologues pour 30 % d'entre elles. Pendant le traitement, 65 % des femmes n'ont réalisé aucun test de grossesse. Ce pourcentage atteint 78 % à la suite du traitement. Dans la population considérée, on dénombre 357 grossesses, dont 139 interrompues et 218 menées à terme. Les

données étant anonymisées, le devenir des enfants n'est pas connu. Pour 53 femmes, la délivrance de Soriatane® a eu lieu pendant la grossesse.

Suite à ces résultats alarmants, l'ANSM a contacté l'ordre des pharmaciens afin de mieux encadrer la délivrance du produit, les sociétés savantes de dermatologie et le laboratoire Actavis, titulaire de l'AMM de Soriatane®. Suivant les avis du Comité Technique de Pharmacovigilance, du groupe de travail Dermatologie et du groupe de travail Conditions de prescription et de délivrance (CPD) des médicaments et en accord avec le laboratoire, l'ANSM a décidé de réserver l'initiation d'un traitement par acitrétine aux seuls dermatologues, les renouvellements mensuels pouvant être prescrits par tout médecin.

Un point d'information sera mis en ligne sur le site de l'ANSM, en coordination avec les mesures de communication prises par Actavis (renforcement du RCP, programme de prévention des grossesses pour les professionnels de santé et pour les patientes, messages-clés dans les logiciels d'aide à la délivrance et d'aide à la prescription, enquête d'utilisation auprès des pharmaciens).

La réflexion pourrait être élargie aux conditions de prescription et délivrance de l'ensemble des rétinoïdes systémiques disponibles en France que sont l'acitrétine, l'isotrétinoïne (acnés sévères, bénéfice/risque en cours de révision) et l'alitrétinoïne (Toctino®, eczéma chronique sévère des mains). Les durées de traitement et l'âge moyen des populations cibles sont différents. Leurs modalités de prescription sont identiques à celles de l'acitrétine pour ce qui concerne le programme de prévention de la grossesse pour les femmes en âge de procréer c'est-à-dire qu'à l'heure actuelle, un traitement par isotrétinoïne ou alitrétinoïne peut être initié par tout médecin. L'ANSM réexaminera les conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne et de l'alitrétinoïne au vu des conclusions de l'évaluation du bénéfice/risque de ces spécialités. La commission sera sollicitée sur ce sujet.

Pierre AMBROSI souligne la qualité de l'information, qui permet de quantifier le mésusage.

Michel DOUSTEYSSIER regrette que le pourcentage de prescription respectif réalisé par les généralistes et par les dermatologues ne soit pas indiqué. Il suggère de répertorier au sein d'un site internet les documents (carnets-patients, surveillance) que doivent se procurer les prescripteurs. Les télécharger serait plus simple que devoir s'adresser aux laboratoires.

Nathalie DUMARCET précise que les prescriptions proviennent pour 26 % des généralistes et pour 58% des dermatologues. Le reste correspond à d'autres prescripteurs tels que des médecins salariés.

Pascale DUGAST suggère de créer un lien permettant une commande rapide auprès des fournisseurs.

Catherine SGRO précise que les carnets de surveillance ne sont pas toujours fournis par les industriels. Dans le cas des AVK, il s'agit de la société de cardiologie. La suggestion est intéressante, à condition que tous ces carnets soient validés par l'ANSM.

Patrick MAISON retient l'idée d'un portail listant les différents carnets tout en confirmant qu'il existe différentes sources d'information, (laboratoires, ANSM, HAS, sociétés savantes...). Une co-validation entre la HAS et l'ANSM pourrait permettre d'avoir un portail commun.

Catherine SGRO s'inquiète de constater 5 % de grossesses sous Soriatane®. Elle s'enquiert des instances chargées de la réévaluation du bénéfice/risque de l'isotrétinoïne, qui n'a plus de molécule princeps et demande si le Comité technique sera consulté sur ce dossier.

Nathalie DUMARCET répond que la réévaluation se déroule en interne. Le Comité technique sera nécessairement consulté. Il existe 5 génériques, dont 3 sont commercialisés actuellement.

Hélène BERRUE GAILLARD regrette l'absence d'information sur l'état de santé des enfants issus de ces grossesses.

Antoine PARIENTE croit que ce lien, s'il ne peut pas être fait à l'échelon national, peut être obtenu à l'échelon régional.

Philippe LABRUNE demande si les parts respectives des IVG et des IMG sont connues.

Nathalie DUMARCET répond qu'elle ne dispose pas d'un tel détail.

Pierre AMBROSI souligne que l'accès aux dermatologues n'est pas aisé sur l'ensemble du territoire. Afin de limiter l'encombrement des salles d'attente de ces spécialistes, il suggère de restreindre la condition de prescription initiale à la seule population féminine, seule concernée par la tératogénie.

Sophie GAUTIER n'est pas certaine que le Soriatane® n'ait pas un effet mutagène, qui pourrait toucher les hommes en âge de procréer. La procréation n'est pas recommandée chez l'homme traité.

Nathalie DUMARCET lit que « *chez l'homme, les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternel à du sperme de patients sous Soriatane® n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes du Soriatane®. Il faut rappeler aux patients de sexe masculin qu'ils ne doivent en aucun cas donner ce médicament à d'autres personnes.* »

Pierre AMBROSI maintient donc sa proposition, sauf si cela pose des problèmes réglementaires.

Nathalie DUMARCET explique que réglementairement, les conditions de prescription et de délivrance ne prévoient pas de sous-populations. Par contre, les remarques peuvent être formulées dans la rubrique Posologie.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que le Code de la Santé Publique ne prévoit pas de telles restrictions à des sous populations en matière de conditions de prescription et de délivrance. Toutefois, en opportunité, l'ANSM pourrait examiner en interne sa faisabilité. De plus, il est souligné que lors de leurs discussions, les membres du groupe de travail CPD ont pris en compte la problématique de l'accès au dermatologue et des délais pouvant y être associés. En effet, la prescription initiale annuelle réservée aux dermatologues implique, d'un point de vue purement pratique, une consultation chez le dermatologue à l'initiation du traitement puis au minimum une fois par an, les renouvellements mensuels pouvant être prescrits par le médecin traitant. Cette restriction des conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine permet notamment d'avoir une population « captive » de médecins qui initient la prescription, disposent de la totalité des informations nécessaires sur le médicament et sont ainsi susceptibles d'améliorer le bon usage de cette spécialité.

*La séance est levée à 15 heures 35.*