

Secrétariat des Commissions

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

Compte-rendu de la séance n°3 du 28 mai 2013

PARTICIPANTS

Membres de la Commission présents :

Pierre AMBROSI
Hélène BERRUE GAILLARD
Patrick CARLIER
Loïc DE CALAN
Pascale DUGAST
Sophie GAUTIER
Philippe LABRUNE
Jean LAFOND
Marie-Laure LAROCHE
Antoine PARIENTE
Catherine SGRO

Membres de la Commission absents ou excusés :

Michel DOUSTEYSSIER
Marine THIERRY DURIOT
Thierry VIAL

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

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (COCOM)
Béatrice PETRINI, coordonnateur pôle COCOM
Patricia ESTRELLA, gestionnaire pôle COCOM
Hedia MIZOURI, gestionnaire pôle COCOM

Intervenants de l'ANSM :

Catherine DEGUINES, NEURHO
Mélanie LEPLAY, NEURHO
Pascale MAISONNEUVE, directrice de la direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares (INHEP)
Isabelle ROBINE, SURV
Martin TRIBOUT, CARDIO
Isabelle YOLDJAN, CARDIO

Autres participants :

Khodor CHATILA, NEURHO

Florence CARDONA, SURV

Cécile DELVAL, directrice de la direction de l'évaluation

Nathalie DUMARCET, INFHEP

Gaëlle LOUIN, GENER

Myriam. MALOTAUX, SURV

Florent PERIN-DUREAU, directeur de la direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)

Cyndie PICOT, SURV

Béatrice POROKHOV, CARDIO

Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO

Dahlia SACCAL DIAB, CARDIO

Camille THOMASSIN, CARDIO

Philippe VELLA, directeur de la direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations

Violaine VERMILLARD, INFHEP

Maud DRAPIER, Rédacteur société Ubiquis

Alex SKARBEEK Caméraman société Empreinte multimédia

Farès ZKARIYA Caméraman société Empreinte multimédia

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE RENDU DU 30 AVRIL 2013.....	4
2	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERET	4
3	DOSSIERS THEMATIQUES	4
3.1	Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de carpipramine (Prazinil®50 mg, comprimé pelliculé - Pierre Fabre médicament)	4
3.2	Demande d'exonération de la liste I des substances vénéneuses pour la spécialité CYSTIDOSE 3 g, granulés pour solution buvable en sachet (fosfomycine – Pierre Fabre médicament) 6	
3.3	Point d'information sur les données de sécurité d'emploi de la spécialité CYTOTEC 200 microgrammes, comprimé sécable (misoprolol - Pfizer Holding France)	10
3.4	Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion du 13 au 16 mai 2013	14
4	QUESTIONS DIVERSES.....	16

La séance est ouverte à 13 heures 20.

1 Approbation du compte rendu du 30 avril 2013

Pierre AMBROSI indique que le délai de mise en ligne du compte rendu du 30 avril 2013 a été très court et qu'il souhaite que l'ensemble de la Commission puisse relire les comptes-rendus de la commission avec un délai de réflexion plus important. Il invite les membres de la Commission à faire part d'éventuelles remarques.

Catherine SGRO signale à la page 10/19 qu'il convient de remplacer « *une décision qui n'est pas encore prise* » par « *une décision qui a déjà été prise* ».

David MORELLE rappelle le processus de rédaction et de transmission du compte rendu et espère à l'avenir réduire le délai de transmission.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité le compte-rendu de la séance de la Commission du 30 avril 2013, avec modification.

2 Annonce des conflits d'intérêt

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 mai 2013.

3 Dossiers thématiques

3.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de carpipramine (Prazinil®50 mg, comprimé pelliculé - Pierre Fabre médicament)

Le Prazinil® se présente sous la forme de comprimés à 50 mg de carpipramine. Il s'agit d'un antipsychotique en procédure nationale commercialisé en France par Pierre Fabre Médicaments depuis 1977 (visa). Une AMM officielle a été attribuée en 1988. La posologie quotidienne est de 50 à 400 mg en 2 ou 3 prises/jour. Il est indiqué dans les psychoses schizophréniques à symptomatologie déficitaire, qu'il s'agisse de psychoses déficitaires d'emblée (formes hébéphréniques, schizophrénies simples) ou de déficit progressif survenant au cours de l'évolution des psychoses chroniques. Il est également indiqué dans l'inhibition au cours des états anxieux.

Une réévaluation du bénéfice/risque de toutes les indications du Prazinil® a été décidée le 16 juin 2011 au groupe de travail neuro-psychiatrie-antalgie (GTNPA). Il a été présenté au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 06 novembre 2012 par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier et au GTNPA du 20 décembre 2012. L'évolution des ventes entre 2001 et 2011 est décroissante, tant sur les hôpitaux que sur les officines.

Dans l'indication « schizophrénie avec syndrome déficitaire », 7 études d'efficacité et 18 études en ouvert ont été publiées. Ces études sont anciennes et présentent de nombreuses faiblesses méthodologiques. Le SMR est faible. Dans l'indication « inhibition au cours des états anxieux », 1 étude versus placebo et 21 études en ouvert ont été publiées. Aucune efficacité n'a été démontrée sur la composante anxiété et de nombreux biais méthodologiques ont été détectés. Le service médical rendu (SMR) est non évaluable.

Concernant les données de sécurité, les données des PSURs (*periodic safety updated report*) (du 5/12/1988 au 17/01/2012) et celles de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ont été évaluées et aboutissent à 144 cas déclarés. Cinq SOC (*system organ class*) regroupent 80 % des déclarations d'effets indésirables : affection du système nerveux (43 cas dont 14 graves avec 1 décès), affections des organes de reproduction et du sein (23 cas tous non graves), affections hépatobiliaires (21 cas dont 2 graves), affections psychiatriques (15 cas dont 11 graves avec 5 décès par suicide et 6 cas de tentatives de suicide), affections cardiaques et vasculaires (13 cas dont 6 graves avec 2 décès).

Dans la littérature, en cas de surdosage, 26 cas d'intoxications à la carpipramine dont 2 décès et 10 cas avec troubles cardiaques ont été signalés. 4 cas de surdosage volontaire ont également été rapportés dont 3 avec complication cardiaque. A doses thérapeutiques, une étude évaluant la sécurité cardiovasculaire de la carpipramine sur 68 sujets n'aboutit pas à de véritables conclusions et 3 patients ont présenté une bradycardie asymptomatique. Une autre étude menée sur 30 cas n'a pas rapporté de trouble cardiovasculaire à la dose de 150 mg/j.

Compte-tenu des cas d'affections cardiovasculaires enregistrés dans la BNPV et de la littérature, le CTPV de novembre 2012 a demandé une analyse des données des Centres Anti-Poisons. La base nationale des cas d'intoxication des CAP de janvier 1999 à mai 2013 sur les cas d'exposition au Prazinil® ou à la carpipramine signale 60 cas d'exposition dont 3 cas graves (1 décès et 1 avec séquelle). Parmi ces 60 cas, 19 expositions sont codées hors « suicide » et 41 sont codées « conduite suicidaire ». Parmi ces dernières, le Prazinil® a été pris seul dans 11 cas (3 cas avec symptomatologie cardiaque dont 1 cas de décès) et pris en association avec d'autres médicaments et/ou avec de l'alcool dans 30 cas difficilement interprétables.

En conclusion, ce médicament est peu prescrit, son efficacité dans les indications revendiquées n'est pas démontrée par les données existantes et de nombreuses alternatives thérapeutiques existent. Son profil est celui d'un neuroleptique de 1^{ère} génération et s'accompagne de manifestations neurologiques classiques dues aux neuroleptiques et d'effets endocriniens. Sa toxicité cardiaque et vasculaire est marquée et dose-dépendante et peut être expliquée par sa structure chimique très proche des tricycliques et par ses propriétés α 1-bloquantes.

Le rapport bénéfice/risque a été jugé négatif par le GTNPA du 20 décembre 2012. Il est demandé à la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé d'indiquer si elle est d'accord, au vu des éléments présentés, pour conclure comme proposé que le rapport bénéfice /risque de Prazinil® (carpipramine) est négatif.

Pierre AMBROSI confirme qu'il s'agit d'un médicament ancien, peu prescrit et récemment réévalué. Il invite chacun des membres de la Commission à s'exprimer.

Catherine SGRO considère que ce médicament peu prescrit présente des risques cardiovasculaires notamment en cas d'intoxication et qu'il est inutile de prendre des risques démesurés au regard du bénéfice. Elle demande si le laboratoire a été rencontré au sujet de ce médicament et si une procédure contradictoire a été réalisée.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le laboratoire a été informé de la réévaluation du bénéfice/risque de ce médicament. La procédure contradictoire vient dans un deuxième temps.

Antoine PARIENTE se déclare en accord avec la proposition. Il souligne que les exigences en termes de rapport bénéfice/risque ont changé et que c'est à ce titre que cette décision doit être prise.

Marie-Laure LAROCHE et Sophie GAUTIER indiquent ne rien avoir à ajouter.

Philippe LABRUNE fait de même et indique ne jamais avoir utilisé ce médicament.

Jean LAFOND note l'existence de nombreuses alternatives et s'inquiète des risques associés à ces molécules.

Hélène BERRUE GAILLARD s'interroge sur l'utilisation de ces anciennes molécules en hors AMM ou dans le cas de maladies rares. Elle souhaite que cette question soit systématiquement posée.

Patrick CARLIER souhaite savoir, dans la mesure où ce médicament est peu prescrit et que d'autres neuroleptiques sont mieux tolérés, si des contacts ont été pris avec des psychiatres qui pourraient donner des niches de prescription pour ce médicament. Il indique être convaincu depuis 1982 de la toxicité du produit.

Pierre AMBROSI précise avoir interrogé un psychiatre hospitalier, qui n'a pas mentionné d'indication spécifique pour ce médicament « en fin de vie ».

Pascale DUGAST confirme qu'il s'agit d'une molécule peu employée et ancienne. Elle s'interroge sur son utilisation, avec une prise en charge difficile des patients psychotiques et des associations complexes de médicaments. Les neuroleptiques et les antidépresseurs sont des classes réputées dangereuses. Au-delà de cette molécule, ne se dirige-t-on pas vers une réévaluation de toutes ces classes de molécules et ne risque-t-on pas de découvrir des rapports bénéfice/risque encore plus dangereux sur d'autres molécules ? Elle accepte la suspension de cette molécule, mais elle n'est pas certaine qu'elle soit moins bonne que les neuroleptiques de première génération ni même que certains neuroleptiques de deuxième génération en raison en particulier de leurs effets indésirables endocriniens.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que le problème des produits anciens est celui de l'allongement de l'intervalle QT. La toxicité de ce produit est particulière, notamment pour des patients schizophrènes dont le risque suicidaire est augmenté. L'ANSM a commencé par cette molécule car c'est une des premières à avoir été pointées par les psychiatres dans la liste des antipsychotiques disponibles en raison de sa faible utilisation. Elle fait partie de la révision systématique que l'ANSM s'est engagée à faire. Il est également prévu de réviser les autres produits. Concernant les rapports bénéfice/risque des molécules de 2^{ème} génération par rapport aux molécules de 1^{ère} génération, il faut tenir compte des effets d'augmentation de poids et des effets endocriniens observés au fil du temps.

Loïk DE CALAN n'apporte pas de commentaire et est favorable à la proposition.

Pierre AMBROSI considère qu'il s'agit d'une véritable affaire de rapport bénéfice/risque. En effet, les effets indésirables de cette molécule sont partagés par d'autres antipsychotiques mais son bénéfice n'est pas aussi fermement établi que celui d'autres molécules.

Il demande à la Commission de suivi si elle est d'accord, au vu des éléments présentés, pour conclure comme proposé que le rapport bénéfice /risque de Prazinil (carpipramine) est négatif.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, considère par 10 voix pour et une abstention que le rapport bénéfice-risque des médicaments à base de carpipramine est défavorable.

3.2 Demande d'exonération de la liste I des substances vénéneuses pour la spécialité CYSTIDOSE 3 g, granulés pour solution buvable en sachet (fosfomycine – Pierre Fabre médicament)

Pascale MAISONNEUVE présente pour avis la demande du Laboratoire Pierre Fabre consistant à délistier Cystidose® de la liste I. Cystidose® est un antibiotique à base de fosfomycine trométamol dont l'AMM a été octroyée par procédure nationale le 26 avril 2010. Les indications thérapeutiques sont « le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ». La posologie prévoit 1 sachet en dose unique. Cystidose® est inscrit sur la liste I, c'est-à-dire avec une prescription médicale obligatoire non renouvelable et une délivrance par le pharmacien. Ce médicament n'est pas commercialisé à ce jour. Il correspond à la spécialité générique du princeps Monuril® 3 g granulés qui a obtenu une AMM le 25 juillet 1989 et qui est commercialisé depuis plus de 20 ans. Le laboratoire Pierre Fabre Médicament demande le passage pour ce médicament d'une prescription médicale obligatoire à une prescription médicale facultative (PMF). Ses arguments sont les suivants :

- atouts microbiologiques, d'efficacité et de sécurité d'emploi de cet antibiotique en traitement probabiliste des cystites simples qui sont de diagnostic essentiellement clinique,
- facilité de prise (monodose), le conditionnement adapté à la posologie et à la durée de traitement de 1 jour,
- réponse au mésusage d'autres antibiotiques (quinolones, fortement prescrits par les médecins dans le cadre de cystites), et le meilleur respect de la place de la fosfomycine trométamol dans le traitement des cystites (à utiliser en 1^{ère} intention),
- écho à la prise en charge d'actes thérapeutiques par les pharmaciens telle que proposée dans la loi Hôpital, patients, santé et territoires (Loi HPST du 21 juillet 2009),

- réponse aux difficultés de recours d'accès aux soins médicaux et possible avantage économique par les organismes de sécurité sociale,

Le laboratoire propose des mesures additionnelles pour le bon usage de cet antibiotique en PMF avec une formation du pharmacien, un questionnaire lors de la délivrance et une brochure remise à la patiente).

Après examen du dossier par l'ANSM, plusieurs arguments en faveur du délistage de Cystidose® ont été identifiés. Tout d'abord, concernant l'efficacité/sécurité d'emploi de la fosfomycine trométamol :

- cet antibiotique est aujourd'hui uniquement validé dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée qui est une pathologie bénigne avec des signes cliniques identifiables et pour laquelle un examen biologique type ECBU n'est pas recommandé lors de la mise en place du traitement
- son schéma d'administration simple, sans problème d'observance et avec un conditionnement adapté.
- Cystidose® présente un taux satisfaisant de sensibilité à *E. coli* (pathogène majeur des infections urinaires) et l'impact épidémiologique estimé est relativement faible en comparaison des quinolones. Les résistances bactériennes à la fosfomycine sont jugées rares, sans mise en évidence à ce jour de résistance croisée. Cet argument repose sur les données disponibles actuellement en tenant compte de la PMO. En cas de délistage, la sensibilité et les résistances pourraient évoluer.
- il n'existe pas de préoccupations majeures en termes de sécurité d'emploi.

Le dernier argument favorable au délistage de Cystidose® chez les femmes présentant une cystite aiguë non compliquée pourrait redonner sa place de 1^{ère} intention dans le traitement des cystites, et contrebalancer l'utilisation inadaptée des quinolones favorisant ainsi un recul de leur usage.

Des arguments en défaveur du délistage de Cystidose® existent également :

- l'augmentation potentielle des résistances bactériennes par une hausse de la consommation de fosfomycine du fait d'une plus grande facilité d'accès de l'antibiotique en PMF.
- le risque d'une moindre efficacité de l'antibiotique dans le traitement d'infections urinaires, mais également dans l'utilisation de la forme injectable de fosfomycine (antibiotique de dernier recours, utilisé dans des situations critiques réservé à l'usage hospitalier).
- l'absence de cohérence avec les politiques nationales et internationales d'utilisation d'antibiotiques et les stratégies nationales de prise en charge des infections urinaires.
- le caractère non recevable de l'argument du laboratoire qui justifie ce délistage en tant que réponse possible au mésusage des quinolones, notamment au regard des actions envisagées actuellement par l'ANSM pour recadrer les utilisations inappropriées de ces antibiotiques.
- les mesures d'encadrement proposées par le laboratoire pour une PMF de Cystidose® ne répondent pas suffisamment aux impératifs de la classe pharmacologique des antibiotiques.

Ce dossier a été présenté à un groupe de travail interne des médicaments anti-infectieux (GTIA) le 18 juin 2012, qui a donné un avis défavorable, considérant que ce dossier pose une problématique de fond compte tenu de la classe pharmacologique concernée tout en ne remettant pas en cause le bien-fondé de la prescription de la fosfomycine trométamol en monodose dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme. Le dossier a également été présenté au groupe de travail de prescription médicale facultative (GTPMF) les 20 mars et 20 décembre 2012, qui a lui aussi remis un avis défavorable selon les mêmes arguments que le GTIA, avec cependant l'expression de quelques opinions favorables minoritaires au délistage (*profil de sécurité d'emploi de cet antibiotique compatible avec un usage en PMF, réponse par la PMF au mésusage actuellement observé des quinolones dans la prise en charge des cystites*). Enfin, la DGS a émis un avis défavorable, dans le contexte actuel de politique de bon usage des antibiotiques et d'organisation des soins.

En conclusion, l'ANSM considère que la balance bénéfice-risque de Cystidose® est défavorable dans les conditions d'utilisation de PMF en raison des objections formulées précédemment. En conséquence, l'ANSM propose un avis défavorable au délistage de Cystidose®, la PMF ne pouvant pas s'intégrer dans le cadre du bon usage des antibiotiques, en phase avec l'avis négatif rendu par la DGS.

Il est demandé à la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé si elle est favorable au délistage de la spécialité Cystidose® 3 granulés pour solution buvable en sachet, avec passage en PMF.

Pierre AMBROSI invite chacun des membres de la Commission à s'exprimer.

Pascale DUGAST note que le produit dispose de son AMM depuis le 26 avril 2010 mais le laboratoire ne l'a pas encore commercialisé. Il attend donc la décision de délistage de la liste I pour le faire. Elle se déclare totalement défavorable à ce délistage pour tous les arguments présentés. Il est utile que le patient revienne voir le médecin en cas de transformation de cystite aiguë en cystite répétitive. D'autres recommandations ont par ailleurs limité l'usage de la nitrofurantoïne : une remise au clair est à faire non seulement sur les quinolones mais sur l'ensemble des classes indiquées dans la prise en charge de ce type d'infection. Enfin, la question qui n'est pas abordée est celle du devenir de tous les autres génériques commercialisés en cas d'avis favorable au délistage.

Pascale MAISONNEUVE répond que l'acceptation du délistage devrait alors s'appliquer aux autres génériques.

Patrick CARLIER considère que les arguments en défaveur du délistage lui paraissent légitimes, car il irait à l'encontre des politiques nationales. Les cystites chroniques posent déjà d'importants problèmes.

Hélène BERRUE GAILLARD se déclare entièrement défavorable au délistage, pour les arguments présentés.

Jean LAFOND considère que ce délistage peut présenter une certaine facilité pour le patient, même s'il s'agit d'une fausse facilité ! Il demande s'il existe d'autres antibiotiques en PMF et suppose qu'une fois accepté, un retour de PMF en PMO serait plus compliqué.

Pascale MAISONNEUVE répond qu'aucun antibiotique n'est actuellement en PMF en France. Elle précise qu'il s'agit d'une demande du laboratoire de délistage et que la situation d'un passage de PMF en PMO ne se ferait pas, à son sens, dans ce contexte.

Sophie GAUTIER estime que le principal argument défavorable est bien la politique actuelle d'un encadrement de la prescription des antibiotiques.

Philippe LABRUNE abonde dans le même sens. Il n'est pas logique de libéraliser d'un côté alors qu'on essaie de contrôler de l'autre. L'argument consistant à contrebalancer l'usage des quinolones n'est pas recevable.

Marie-Laure LAROCHE considère que les arguments du laboratoire sont commerciaux. Elle demande si certains antibiotiques bénéficient d'une PMF dans d'autres pays.

Pascale MAISONNEUVE cite l'Espagne.

Antoine PARIENTE émet un avis défavorable.

Catherine SGRO émet également un avis défavorable et considère que si les génériques sont délistés, la question doit également se poser pour le princeps.

Pascale MAISONNEUVE confirme que le délistage s'appliquerait alors au princeps.

Loïc DE CALAN émet un avis défavorable au délistage.

Pierre AMBROSI considère que les recommandations faites par l'AFSSAPS en 2008 sur la prise en charge des affections urinaires apportent un autre argument défavorable. Dès lors que l'infection urinaire devient difficile à traiter, qu'elle est résistante et récidivante, d'autres démarches doivent être entreprises et il ne faut en aucun cas laisser le malade gérer lui-même la situation. Le délistage de ce médicament représenterait donc un réel recul. Il émet toutefois un bémol sur l'utilisation de la bandelette urinaire, sachant qu'en 2008, les recommandations allaient vers un minimum d'exploration. Enfin, une cystite peut être qualifiée de simple mais peut être compliquée chez un diabétique : passer ce type d'antibiotique en PMF poserait problème.

Il demande à la Commission de suivi si elle est favorable au délistage de la spécialité Cystidose® 3 granulés pour solution buvable en sachet, avec passage en PMF.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, émet à l'unanimité un avis défavorable à la demande d'exonération de la liste I des

substances vénéneuses pour la spécialité CYSTIDOSE 3 g, granulés pour solution buvable en sachet.

3.3 Point d'information sur les données de sécurité d'emploi de la spécialité CYTOTEC 200 microgrammes, comprimé sécable (misoprolol - Pfizer Holding France)

Le principe actif du Cytotec® est le misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E1 (PGE1) qui possède une action cytoprotectrice et anti-sécrétoire gastrique et une action sur les muscles lisses (vasodilatation périphérique par son action au niveau vasculaire, contraction du myomètre et relâchement du col utérin).

Le misoprostol possède une AMM en gastro-entérologie pour la spécialité Cytotec® 200 µg, comprimés sécables, vendue par boîte de 60 comprimés au prix de 18,64 euros. Cette spécialité est vendue par le Laboratoire Pfizer qui en a obtenu l'AMM en 1986 pour les indications thérapeutiques suivantes : « traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif, traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS, traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque ». Ce médicament est indiqué par voie orale avec un effet de premier passage hépatique important. Les posologies recommandées sont de 400 à 800µg par jour en 2 à 4 prises pendant une durée comprise entre 10 jours et plusieurs semaines.

Le misoprostol possède également une AMM en gynécologie-obstétrique pour la spécialité Gymiso® 200 µg vendue en boîte de 2 comprimés au prix de 15,02 euros. Le laboratoire Linepharma commercialise cette spécialité qui a obtenu son AMM en 2003 dans les indications thérapeutiques suivantes : « interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée et préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre ». Il est indiqué par voie orale à la posologie de 400 µg en 1 prise, ce qui explique son conditionnement en boîte de deux comprimés.

Le misoprostol (Cytotec®) est utilisé hors AMM dans plusieurs situations :

- soit à la place Gymiso® dans les indications actuelles du Gymiso® (qui sont interruption médicale de grossesse intra-utérine et préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse),
- soit dans d'autres indications gynéco-obstétricales (comme le déclenchement du travail ou la préparation à la pose de stérilets),
- soit à des doses, durées et à des voies différentes que celles mentionnées dans l'AMM (voie vaginale notamment).

Sur la base de ces éléments, une enquête des pratiques médicales de l'utilisation du misoprostol en gynécologie-obstétrique a été réalisée en 2012 par le CRPV de Tours, dans trois régions, à partir d'un questionnaire adressé aux médecins. Cette enquête a montré que 8 % des médecins utilisaient du Gymiso®, 76 % du Cytotec® et 16 % à la fois du Cytotec® ou Gymiso® . Les voies d'administration rapportées et les doses utilisées étaient variées.

Historique :

Plusieurs signaux ont été reçus concernant l'utilisation du misoprostol en dehors du cadre de son AMM.

- En octobre 2005, suite à la survenue de 4 cas mortels d'infection lors de l'utilisation du misoprostol par voie vaginale dans l'IVG aux USA, l'ANSM a adressé une lettre aux professionnels de santé et a publié un point d'information pour rappeler le bon usage des spécialités ayant une AMM dans l'IVG médicamenteuse, notamment quant à la voie d'administration et la dose à prescrire.

- En février 2012, suite à la survenue d'un cas d'infarctus du myocarde chez une femme de 37 ans après administration de misoprostol par voie vaginale dans l'indication IVG, une enquête de pharmacovigilance sur les événements vasculaires liés à l'utilisation du misoprostol dans l'IVG a été lancée. Parallèlement, un état des lieux régional sur les modalités d'utilisation des prostaglandines dans l'IVG et les fausses couches a été réalisé dans trois régions françaises.

- En février 2013, l'association de patients « Timéo et les Autres » a rapporté la survenue d'effets indésirables graves lors de l'utilisation de Cytotec® par voie vaginale dans le déclenchement du travail et une ARS a transmis à l'ANSM plusieurs exemples de prescriptions du Cytotec® en dehors du cadre de son AMM (IVG, prémédication avant la pose de DIU, fausse couche, voie orale ou vaginale).

Enfin, en avril 2013, la société Linepharma (Gymiso®) a signalé la perte de nombreux marchés hospitaliers au profit de la spécialité Cytotec® pour des raisons économiques.

Face à ce constat, l'ANSM a informé ses tutelles de cet usage hors AMM et a décidé de mettre en place différentes mesures pour lutter contre l'utilisation du Cytotec® dans les indications du Gymiso® d'une part et contre l'utilisation du misoprostol en dehors du cadre de son AMM d'autre part.

En février 2013, l'ANSM a publié un point d'information de « *mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du Cytotec® (misoprostol) dans le déclenchement de l'accouchement* » qui rappelle d'abord l'absence de données de sécurité d'emploi présageant d'un rapport bénéfice/risque favorable du Cytotec® dans cette indication, ensuite l'existence de recommandations professionnelles publiées par la Haute Autorité de Santé en avril 2008, rappelant les conditions qui permettent un déclenchement artificiel du travail et les méthodes à utiliser.

L'ANSM a ensuite adressé un courrier au laboratoire Pfizer en février 2013 afin qu'il s'explique sur les prescriptions hors AMM qu'il ne peut méconnaître avec sa spécialité (Cytotec®) et sur les mesures mises en place pour lutter contre ce mésusage. Le laboratoire a confirmé que plus de 80 % du Cytotec® vendu était destiné à une utilisation en gynéco-obstétrique mais qu'il ne réalisait pas de promotion de son produit dans ces indications. Enfin, le laboratoire Pfizer a indiqué qu'il ne comptait pas mettre en place de mesure supplémentaire pour lutter contre cet usage hors AMM, en dehors des demandes de modifications des RCP déjà soumises à l'ANSM suite aux procédures européennes de PSUR Worksharing.

Quatre demandes de modifications de l'information ont ainsi été déposées et évaluées par l'ANSM, visant à harmoniser au plan européen plusieurs rubriques du RCP, à ajouter une mention concernant un excipient à effet notoire et à implémenter une information de sécurité relative au risque cardio-vasculaire associé au misoprostol.

En plus des DMIs faites par le laboratoire, l'ANSM a proposé d'ajouter deux encadrés dans le RCP et la notice du Cytotec® afin d'attirer l'attention du prescripteur et de l'utilisateur sur les risques d'une utilisation hors AMM.

- Le premier encadré, en rubrique 4.2 (posologie et mode d'administration) indique que « *le Cytotec® (misoprostol) comprimé sécable 200 µg est destiné à la voie orale uniquement et ne doit pas être administré par voie vaginale. Des cas de rupture utérine et d'hémorragies ont été rapportés lors d'administration du Cytotec® par voie vaginale* ».

- Le second, en rubrique 4.4 (mise en garde et précautions d'emploi) indique que « *le Cytotec® (misoprostol) est contre indiqué chez les femmes enceintes car il peut induire des avortements, des malformations congénitales, des morts fœtales et des naissances prématurées* ».

Suite à la dernière enquête de pharmacovigilance qui a conclu à l'existence d'un risque d'effet indésirable vasculaire essentiellement coronaire mais également cérébral lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG, l'ANSM a souhaité modifier les rubriques 4.4 « précautions d'emploi » et 4.8 « effets indésirables » du RCP de Cytotec® afin d'y inclure ces risques.

En conclusion, au-delà des différentes mesures mises en place par l'ANSM, l'agence souhaite de nouveau solliciter le laboratoire Pfizer dont la réponse n'apparaît pas satisfaisante au regard des procédures à mettre à place pour lutter contre l'usage hors AMM. Elle poursuit également une concertation avec le Collège national des gynécologues-obstétriciens de France (CNGOF).

Sophie GAUTIER demande si le laboratoire qui commercialise le Gymiso® a réalisé des études cliniques afin d'en démontrer l'efficacité dans l'IVG ou s'il s'est contenté de faire une synthèse de l'existant avec le Cytotec® pour obtenir l'AMM. S'il a fait l'effort de mener ces études, il convient de promouvoir l'utilisation du Gymiso® dans les indications gynéco-obstétriques. Dans le cas contraire, il est compréhensible que l'utilisation du Cytotec® soit favorisée d'un point de vue économique.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le laboratoire Pfizer n'a jamais souhaité déposer d'AMM pour le misoprostol dans les indications d'avortement. Gymiso® a obtenu son AMM sur la base d'études de bioéquivalence versus Cytotec®. L'ANSM n'est pas responsable des prix du remboursement des médicaments.

Sophie GAUTIER considère que si Linepharma n'a pas fait l'effort financier de démontrer l'efficacité du Gymiso® dans les indications d'interruption de grossesse via des études cliniques, rien ne justifie de dire que le Gymiso® soit la spécialité à prescrire plutôt que le Cytotec®, beaucoup moins cher.

Catherine SGRO souligne la complexité du dossier, avec deux médicaments ayant un même principe actif, plusieurs indications différentes, et plusieurs mésusages (utilisation hors AMM d'un médicament à la place d'un autre et différentes voies d'administration). Elle insiste sur le problème de la rupture utérine qui d'une part concerne des grossesses plus avancées (2^{ème} ou 3^{ème} trimestre) et ne concerne donc pas les indications d'IVG de début de grossesse, et d'autre part concerne aussi bien la voie orale que la voie vaginale. Elle indique que la formulation de l'encadré proposé en 4.2 tel que proposé n'est pas clair sur ce point et qu'il conviendrait de préciser que les ruptures utérines surviennent en fin de grossesse.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que le misoprostol est utilisé hors AMM dans plusieurs situations. Le Cytotec® est utilisé :

- soit à la place Gymiso® dans les indications actuelles du Gymiso® (qui sont interruption médicale de grossesse intra-utérine et préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse),
- soit dans d'autres indications gynéco-obstétricales (comme le déclenchement du travail ou la préparation à la pose de stérilets),
- soit à des doses et à des voies différentes que celles mentionnées lors de l'AMM. Il précise que les modifications du RCP de Cytotec® présentées ont pour but de lutter contre ces différents niveaux d'utilisation hors AMM et pas uniquement contre l'utilisation du Cytotec® dans l'indication d'IVG.

L'évaluateur de l'ANSM considère que la phrase proposée en 4.2 est suffisamment générale pour occulter le débat « début *versus* fin de grossesse ». L'ANSM a identifié des cas de rupture utérine survenant à des doses de 50 µg de Cytotec® par voie vaginale. Elle a donc tenu compte des effets indésirables recensés dans la base nationale de pharmacovigilance. Afin de lutter contre ce hors AMM, d'autres pays comme la FDA ont modifié leur RCP de manière à inclure en rubrique posologie un encadré similaire à celui que l'ANSM propose aujourd'hui. L'objectif de cet encadré est bien de lutter contre les utilisations hors AMM, qu'elles soient liées à l'indication ou la voie d'administration (vaginale). La voie orale, qui peut également être à l'origine de rupture utérine, ne peut pas être contre-indiquée car elle est préconisée dans les indications de gastro-entérologies.

Catherine SGRO regrette de constater que l'opinion du comité technique de pharmacovigilance n'a pas été suivie. L'information délivrée ne lui semble pas claire.

Pierre AMBROSI note la volonté de l'ANSM de travailler étroitement avec le CNGOF. Il est également nécessaire de se rapprocher des prescripteurs, qui favorisent à 80 % le Cytotec® au médicament porteur de l'AMM.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'ANSM a été informée par le CNGOF qu'un groupe de travail sur l'utilisation hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique était en cours. L'ANSM a été conviée à leur prochaine réunion du 20 septembre. Elle rappelle qu'une indication thérapeutique supplémentaire ne peut être octroyée que si le laboratoire en fait la demande et sur la base de preuves scientifiques. Or le laboratoire Pfizer ne souhaite pas déposer une demande d'AMM en gynéco-obstétrique.

Dans la mesure où le Cytotec® est utilisé dans des indications en gynéco-obstétrique en dehors de son AMM, Sophie GAUTIER estime que les RCP ne devraient pas avoir à préciser des problèmes relatifs au domaine gynéco-obstétrique. Soit on ignore cette indication qui de fait n'existe pas, soit on la mentionne au risque d'avoir la même problématique que Diane 35, avec un RCP ambigu.

L'évaluateur de l'ANSM reconnaît la justesse de ces propos. Toutefois, l'ANSM est consciente de la forte utilisation hors AMM de ce médicament et souhaite lutter contre les effets indésirables associés à cette utilisation hors AMM. Les encadrés ajoutés concernent essentiellement la voie vaginale et ne mentionnent pas les IVG ou le déclenchement du travail.

Pascale DUGAST estime que ce cas complexe se reproduira. A l'argument de la lutte contre l'usage hors AMM avec des précautions d'emplois dans les différentes rubriques, elle répond que les utilisations se reporteront sur le Gymiso®, dont les effets secondaires, les conditions d'utilisation et les

précautions d'emploi seront identiques et entraîneront une revue du RCP. Pourquoi alors privilégier un produit par rapport à un autre, si ce n'est pour une question purement réglementaire ? La DGS produira-t-elle un texte interdisant l'utilisation du Cytotec® hors AMM à l'hôpital parce qu'il existe le Gymiso® en ville ? L'ANSM doit faire preuve de prudence, car il existe des possibilités d'utiliser un médicament hors AMM. L'utilisation dans cette indication est basée sur des revues de la littérature qui prennent en compte le misoprostol et non le Cytotec® ou le Gymiso®. Même si le produit n'a pas d'AMM, l'ANSM a-t-elle les moyens de faire pression pour que laboratoire commercialisant le Cytotec® mène des études ou développe une RTU sur cet usage ?

L'évaluateur de l'ANSM indique que l'ANSM est consciente de l'utilisation du Cytotec® à la place du Gymiso® en raison de la différence de prix importante qui existe entre les deux spécialités. De plus, l'utilisation hors AMM du Cytotec® ne concerne pas que le l'IVG ou le déclenchement du travail, le Cytotec® est par exemple utilisé avant la pose de stérilet. Cette utilisation hors AMM concerne non seulement les indications, mais aussi la voie d'administration (voie vaginale). L'objectif de l'ANSM est de lutter contre cette utilisation hors AMM et non de favoriser l'utilisation d'un produit à la place d'un autre.

Pascale DUGAST suggère alors de faire une information sur l'utilisation générale du misoprostol sans faire de différenciation sur la spécialité et en travaillant avec le CNGOF.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'ANSM a reçu différents signaux de sécurité et la confirmation de l'utilisation du Cytotec® en dehors du cadre de son AMM. Lors de l'évaluation des demandes de modification de l'information déposées par le laboratoire Pfizer pour la spécialité Cytotec®, elle a souhaité renforcer l'information du RCP et de la notice d'utilisation relative aux risques de l'utilisation du produit en dehors du cadre de son AMM.

Antoine PARIENTE demande si une indication hors AMM existait uniquement par voie orale poserait problème à l'ANSM sur la sécurité d'emploi du médicament ou si le problème soulevé serait considéré comme identique à celui du Gymiso®. En dehors de l'aspect réglementaire, la justification clinique des différences de risques est difficile à identifier.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'ANSM ne peut soutenir l'usage hors AMM d'un médicament. En effet, seule l'utilisation d'un médicament dans le cadre de son AMM permet de garantir au patient la meilleure sécurité d'emploi possible).

Madame BERRUE GAILLARD a noté que d'autres thérapeutiques étaient possibles pour ces indications. Une patiente accepte-t-elle de tels risques pour une IVG ? Elle s'enquiert de la position du CNGOF.

Pascale DUGAST répond ne pas en connaître d'autres en dehors de molécules utilisées en association avec du misoprostol.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la problématique n'est pas de suspendre l'utilisation du misoprostol dans l'IVG mais de lutter contre un usage hors AMM du misoprostol en termes d'indications, de voie d'administration et de dose utilisée.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les alternatives thérapeutiques concernent surtout les autres indications gynécologiques comme le déclenchement de l'accouchement. Ces alternatives possèdent un rapport Bénéfice/Risque positif mais ne sont pas utilisés par certaines maternités.

Sophie GAUTIER suggère de ne pas mentionner les cas de rupture utérine dans la rubrique 4.2 « posologie et mode d'administration » et d'indiquer « *par ailleurs, des cas de ruptures utérines et d'hémorragies ont été rapportées* » dans la rubrique 4.4. « mise en garde et précaution d'emploi ».

L'évaluateur de l'ANSM approuve cette proposition très pertinente qui sera incorporée. Le nouveau RCP inclura les recommandations de la Commission faites ce jour.

Loïc DE CALAN rappelle qu'il s'agit exactement de la même molécule, vendue par deux laboratoires différents. Les deux médicaments doivent être pris par voie orale et seule la posologie et le coût diffèrent. La discussion est assez artificielle et au final, les indications devraient être les mêmes. Il ne comprend pas pourquoi les prix sont si différents.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'ANSM lutte contre l'usage de ces produits pour des indications qui ne figurent ni dans l'AMM du Gymiso®, ni dans l'AMM du Cytotec®. Le laboratoire Pfizer qui produit le Cytotec® n'a pas voulu déposer de demande d'AMM en gynéco-obstétrique. Pour la demande d'AMM du Gymiso®, des études de bioéquivalence comparant Gymiso® au cytotec ont été fournies.

Sophie GAUTIER entend les arguments économiques recevables du laboratoire Linepharma, mais il est aberrant de demander aux hôpitaux d'acheter du Gymiso® à l'heure où on leur demande de réaliser des économies. Il faut lutter contre l'utilisation hors AMM du misoprostol de manière globale. Elle conseille vivement l'ANSM d'associer étroitement le CNGOF, qui se sent actuellement peu consulté, à la révision de la bonne utilisation du misoprostol.

L'évaluateur de l'ANSM informe la Commission que le partenariat avec le CNGOF est récent et qu'il devrait s'accroître avec le temps. Elle rappelle par ailleurs que l'ANSM n'est pas responsable des prix de vente des médicaments et que c'est à la HAS qu'il revient de fixer les prix des médicaments. La réduction de la différence de prix pourrait être une piste à explorer pour lutter contre le hors AMM.

Pierre AMBROSI note que le problème des génériques du misoprostol n'a pas été évoqué.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les RCP des génériques devront être harmonisés avec celui du princeps.

Catherine SGRO demande si l'encadré relatif à la non utilisation par voie vaginale est également prévu dans le RCP du Gymiso®. Il est important que les mentions soient identiques pour les deux produits.

L'évaluateur de l'ANSM répond que ce point sera vérifié dans le RCP de Gymiso®. Le cas échéant, l'AMM de Gymiso® sera modifiée afin de préciser que la voie vaginale ne doit pas être utilisée.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que les modifications proposées devront être reportées s'il y a lieu dans les documents d'information des autres produits contenant du misoprostol.

Pierre AMBROSI synthétise le sentiment de la Commission. Tous s'accordent pour améliorer les conditions d'utilisation du misoprostol en général, quelle que soit la spécialité. La stigmatisation d'une spécialité plutôt que l'autre n'a pas de substrat hors le substrat réglementaire. Pour le bien-être économique des hôpitaux, il serait dangereux de se lancer dans une « chasse aux sorcières » ne visant qu'une des deux formes commerciales du misoprostol.

3.4 Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion du 13 au 16 mai 2013

L'évaluateur de l'ANSM présente les principaux points abordés au cours du PRAC qui s'est tenu en mai 2013.

- *Médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthynylestradiol (Diane 35 et ses génériques*

A la suite de l'évaluation de l'arbitrage selon un article 107, le PRAC recommande de restreindre les indications de l'association cyprotérone/éthynylestradiol à une population cible spécifique de patientes acnéiques et à mettre en place plusieurs mesures de minimisation du risque thrombo-embolique. La recommandation du PRAC doit encore être examinée ce mois-ci par le CMDh. En l'absence de consensus des membres du CMDh, la décision finale reviendrait à la Commission européenne. Dans l'attente de cette décision finale européenne, les AMM de Diane 35 et de ses génériques sont suspendues en France.

Pierre AMBROSI demande ce qui se passera si la Commission européenne décide de suivre la recommandation de la majorité des membres du PRAC, à savoir une restriction de l'indication de Diane 35 et de ses génériques.

L'évaluateur de l'ANSM répond que sauf si le(s) laboratoire(s) décidait(ent) de ne plus le commercialiser en France, Diane et ses génériques seront de nouveau commercialisés en France avec leur RCP mis à jour, la France suivant la décision finale de la Commission européenne.

- *Médicaments utilisés dans le double blocage du système rénine-angiotensine*

Le PRAC initie, à la demande de l'Italie, une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque, des médicaments utilisés dans le double blocage du système rénine – angiotensine. Elle fait suite à la publication d'une méta-analyse récente¹ sur le double blocage du système rénine-angiotensine montrant que celui-ci augmente le risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale. Ces effets indésirables surviennent alors même qu'il n'y a pas de bénéfice en termes de réduction de la mortalité toutes causes confondues ou de la mortalité cardiovasculaire, même si l'on retrouve une diminution du nombre d'hospitalisations pour défaillance cardiaque. La réévaluation s'attachera particulièrement à une analyse chez les populations à risque, diabétiques ou insuffisants rénaux. En raison du nombre important de médicaments concernés, les résultats de cette évaluation ne sont pas attendus avant la fin de l'année du fait de la difficulté de l'évaluation et de la multiplicité des données à évaluer.

Pierre AMBROSI se déclare surpris de cette réévaluation, car il pensait que la question avait déjà été tranchée.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle qu'une évaluation a déjà été effectuée au niveau européen pour aliskiren en association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, notamment chez les patients diabétiques. Cette revue avait conduit en 2012 à un renforcement des contre-indications et précautions d'emploi des médicaments contenant aliskiren

Catherine SGRO signale les fréquentes associations de ce médicament avec d'autres, et notamment des diurétiques.

Pierre AMBROSI considère que le nombre de patients concernés par les associations IEC/sartan est moins élevé que le laissent penser les premières études. Ces associations ne sont pas encouragées, et les dérives semblent limitées. Il ne sait toutefois pas si les cas d'hyperkaliémie sont fréquents.

Catherine SGRO répond que les cas d'hyperkaliémie ont été rapportés lors d'associations IEC/diurétique épargnant potassique et d'associations IEC/sartan. Le problème vient du fait que les patients restent sous ces associations sans être contrôlés.

- *Médicaments contenant du ranélate de strontium (Protélos)*

Après que le CHMP a confirmé la restriction d'indications et les nouvelles contre-indications de cet anti-ostéoporotique, le PRAC poursuit la réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette spécialité afin de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de ce produit au sein de la nouvelle population cible [ostéoporose sévère chez les sujets à haut risque de fracture (femmes ménopausées et hommes)], dans le cadre d'une procédure d'arbitrage déclenché par la Commission européenne. Le PRAC a adopté une liste de questions pour le laboratoire et le dossier sera examiné après l'été.

- *Médicaments contenant du diclofénac (Voltarène et ses génériques)*

L'évaluation de l'article 31 des médicaments à base de diclofénac s'est poursuivie. Les conclusions préliminaires sont en faveur d'un risque cardiovasculaire équivalent à ceux des coxibs et tendent à une limitation de la durée du traitement à la dose la plus faible possible et à l'ajout de mentions dans les RCP qui seraient similaires aux informations présentes dans les RCP des coxibs concernant le risque cardiovasculaire. Une liste complémentaire de questions a été posée aux laboratoires. La recommandation finale est attendue pour juin 2013.

¹ Makani H et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2013 ; 28 : 346-360. doi: 10.1136/bmj.f360.

- *Médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon*

L'évaluation de l'article 31 des médicaments à base d'hydroxyéthylamidon s'est également poursuivie. Les conclusions préliminaires sont en faveur d'une restriction sévère des indications (bénéfice/risque jugé négatif en cas de sepsis sévère, de choc septique, dans la prise en charge initiale des grands brûlés, des patients pris en charge en unité de soins intensifs et rapport bénéfice/risque étroit dans la chirurgie programmée et en chirurgie traumatique) et de l'ajout de nouvelles contre-indications. Une liste complémentaire de questions a été posée aux laboratoires. Si les réponses du laboratoire n'étaient pas satisfaisantes, la décision pourrait aller jusqu'à une suspension de toutes les spécialités à base de cette substance. La recommandation finale du PRAC est attendue en juin 2013.

- *Médicaments contenant des bêta-2 mimétiques d'action courte utilisés en obstétrique*

A la suite d'une alerte lancée par l'agence américaine du médicament (FDA) et la prise en compte du risque d'effets indésirables cardiovasculaires et de décès maternels, le rapport bénéfice/risque de ces médicaments lors de leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré est en cours de réévaluation. Le groupe de travail européen de pharmacovigilance avait déjà réévalué ces médicaments en 2006 et mis en place un certain nombre de mesures telles qu'une contre-indication de la tocolyse pour les patientes présentant des pathologies ou des facteurs de risques cardiovasculaires. Un grand nombre de principes actifs sont concernés. Les conclusions préliminaires du PRAC s'orientent vers un rapport bénéfice/risque défavorable pour les formes orales, suspensions ou suppositoires dans l'indication tocolyse ; toutes les indications relatives à l'utilisation en obstétrique devraient être retirées. Pour les formes parentérales, le rapport bénéfice/risque serait positif dans la menace d'accouchement prématuré lorsque l'utilisation est de courte durée (48 h maximum) et dans la prophylaxie des contractions lors d'interventions chirurgicales sur utérus gravide, dans la tocolyse pour version céphalique par manoeuvre externe et, même si le niveau de preuve est limité, dans les autres indications d'urgence en obstétrique ; en revanche, il serait défavorable dans la prévention de menace de fausse couche (indication non autorisée en France) et dans la prophylaxie des contractions lors d'interventions chirurgicales sur utérus gravide. Une liste complémentaire de questions a été posée aux laboratoires. La recommandation finale du PRAC est attendue en juillet 2013.

Sophie GAUTIER conseille à l'ANSM d'anticiper au niveau national la décision européenne en se rapprochant rapidement du CNGOF.

- *Médicaments contenant de l'almitrine (Vectarion) par voie orale*

A l'issue de la procédure européenne de réévaluation dans le cadre d'un article 31, le PRAC recommande le retrait de l'AMM des médicaments oraux à base d'almitrine, dans la mesure où le bénéfice/risque n'est plus favorable au regard des alternatives existantes. Cette recommandation doit encore être examinée par le CMDh en mai. En l'absence de consensus, la décision finale reviendra à la Commission européenne.

4 Questions diverses

Pierre AMBROSI annonce qu'un article du Figaro fait état du mécontentement d'un certain nombre de personnalités politiques dont Gérard BAPT quant à la formulation de l'article 14 du règlement intérieur relatif aux règles de confidentialité et de transparence et qui ont demandé sa modification.

David MORELLE confirme que la rédaction de cet article 14 évoluera. L'ANSM attend une stabilisation du contexte pour le présenter une fois pour toute à la Commission. Il sera présenté au Conseil d'Administration de juillet, dans lequel siège Gérard BAPT.

Loïk DE CALAN souhaite à l'avenir que les intervenants se présentent et indiquent leurs spécialités.

La séance est levée à 15 heures 15.