

Séance n°2
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfiques et les risques
des produits de santé

Compte rendu de la séance du 21 juin 2016

Approuvé le 13 décembre 2016

Membres de la Commission présents :

Francis ABRAMOVICI
Pierre AMBROSI
Joël ANCELLIN
Sylvain BOUQUET
Pascale DUGAST
Catherine DUMARTIN
Lise DURANTEAU
Bernard GLATT
Annie-Pierre JONVILLE-BERA
Véronique OLIVIER
Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Estelle POINTAUX
Claude SICHEL
Catherine SGRO
Nathalie TEINTURIER
Philippe TRACOL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Agnès FOURNIER
Antoine PARIENTE

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Patrick MAISON, Directeur de la Surveillance (SURV)

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances -ASCI) :

Marie-Lise MIGUERES, chef du pôle
Emilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Emilie BRETON, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie (ONCOH), équipe produits oncologie, hématologie, évaluateur
Khodor CHATILA, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURHO), évaluateur équipe produits neurologie, psychiatrie, anesthésie et médicaments de l'addiction à l'alcool (SYNAPS)
Dominique DEBOURGES, direction de la surveillance (SURV), chef de pôle contrôle des marchés
Catherine DEGUINES, direction NEURHO, chef d'équipe produits SYNAPS
Claire FERARD, direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE) - Pôle stratégie européenne et internationale (SEI), représentante française au PRAC,
Vincent GAZIN, Direction ONCOH, Chef de l'équipe produits oncologie, hématologie,
Françoise GOEBEL, direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO), évaluateur équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie
Bénédicte HAY, direction CARDIO, évaluateur Equipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie
Marie PAREL, direction NEURHO, évaluateur équipe SYNAPS

Autres participants :

Caroline LABORDE, Direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE), Pôle stratégie européenne et internationale (SEI), coordinateur Europe et International
Bich-Hang PHAM, Direction de la surveillance (SURV), pôle pharmacovigilance et addictovigilance, évaluatrice

Céline LEVESQUE, société Ubiquis, rédactrice

Lisa BLIN, société les Films de l'Arche, réalisatrice

Audrey MOTTIER, société les Films de l'Arche

Autres participants invités (en audioconférence) :

Docteur Marina ATZENHOFFER, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Marsilid® (iproniazide),

Dominique KOWALSKI, membre du Centre régional de pharmacovigilance de Brest pour le dossier relatif à la Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Photofrin® (porfimère sodique),

Docteur Thierry VIAL, responsable du Centre régional de pharmacovigilance de Lyon pour le dossier relatif à la à la révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Marsilid® (iproniazide).

Ordre du jour réalisé

1	POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)	4
2	RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE (PRAC) LORS DE LA REUNION DES MOIS DE MARS A JUIN 2016 (INFORMATION)	4
3	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 5 AVRIL 2016 (AVIS)	7
4	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	7
5	DOSSIERS THEMATIQUES	7
5.1	Révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé (Avis)	7
5.1.1	Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Marsilid® 50mg, comprimé sécable (iproniazide) (Avis)	7
5.1.2	Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Photofrin® 75mg (porfimère sodique) (Avis) 14	
5.1.3	Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tenstaten® 50mg, gélule (ciclétanine) (Information).....	17
5.2	Ruptures de stocks de produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur	19
5.2.1	Présentation des modalités de gestion des ruptures de stocks à l'ANSM (Information)	19
6	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	20

La séance est ouverte à 13 heures 06.

Le quorum est atteint avec 13 membres présents à l'ouverture de la séance. Francis Abramovici et Véronique Olivier rejoignent la séance au cours du point 1 et Nathalie Teinturier au cours du point 2, soit 16 membres présents.

1 Point d'actualité (Information)

Patrick MAISON présente quelques points d'actualité. L'Agence a lancé une communication sur les erreurs médicamenteuses concernant l'utilisation des dispositifs d'administration de solutions buvables. Il s'agit d'un sujet de préoccupation pour l'Agence avec plus de 300 signalements ou risques d'erreurs médicamenteuses en dix ans de suivi. L'étude qui a été menée sur ce dossier démontre que les problèmes ne viennent ni de la prescription ni de la distribution, mais de l'administration, notamment par les parents. La principale cause d'erreur provient du mélange des dispositifs d'administration.

Francis ABRAMOVICI rejoint la séance.

Patrick MAISON rappelle que de premières recommandations avaient été émises en direction des parents et du grand public. Une nouvelle communication a été lancée avec une conférence de presse et par la diffusion d'une lettre d'information. L'ANSM a également produit 17 recommandations en direction des industriels pour leur demander de mettre à disposition un dispositif pour chaque produit précisant, sur le dispositif lui-même, le nom du médicament et la dose à administrer. Il leur a également été demandé de fournir des explications dans la notice et de produire un schéma explicatif.

Par ailleurs, l'ANSM a lancé une information sur le Tramadol®, solution buvable qui comporte deux spécialités pour enfants. Pour ce produit qui présente des risques plus importants en cas d'erreur, au-delà de l'information générale, une communication a été organisée auprès des prescripteurs, des pharmaciens et des parents pour rappeler les signes d'un surdosage et invitant à consulter dès la survenance des premiers signes.

Enfin, il rappelle que les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) seront revues par la Commission de suivi. La dernière RTU accordée concerne le Truvada® dans le traitement de la prophylaxie de l'infection à VIH.

Véronique OLIVIER rejoint la séance.

2 Retour d'information des dossiers examinés par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) lors de la réunion des mois de mars à juin 2016 (Information)

UN EVALUATEUR rejoint la séance pour présenter le rôle, les missions et les dossiers examinés par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a été créé en juillet 2012 suite à l'entrée en vigueur de la nouvelle législation européenne en matière de pharmacovigilance. C'est un comité à part entière de l'EMA. Il émet des recommandations ou avis à transmettre aux autres comités ou groupes européens sur toute question relative aux activités de pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain. Le PRAC remplace le Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), qui était un groupe de travail du comité des médicaments à usage humain (CHMP), émettant des avis consultatifs. Contrairement au PRAC, le PhVWP ne comptait pas de représentants des professionnels de santé ou des patients en son sein. En outre, les comptes rendus du PhVWP n'étaient pas publiés.

Le PRAC :

- tend à favoriser la mutualisation des ressources en pharmacovigilance des Etats membres de l'Union européenne,
- propose des mesures de gestion efficaces et rapides pour faire face aux enjeux et préoccupations de sécurité sanitaire,
- cherche à améliorer le niveau de transparence des travaux
- contribue à une implication plus importante des professionnels de santé et des patients.

Le PRAC est composé :

- d'un représentant par Etat membre et d'un suppléant désignés par l'Etat membre,
- de six experts désignés par la Commission européenne pour leur expertise complémentaire (actuellement, deux sont français),

- d'un représentant des associations de professionnels de santé et d'un suppléant désignés par la Commission européenne
- d'un représentant des organisations de patients et d'un suppléant désignés par la Commission européenne.

Les membres sont nommés pour trois ans. Leur mandat est renouvelable une fois. Les membres du PRAC se réunissent une fois par mois. Ses sessions durent en moyenne quatre jours.

Pour chaque nouveau dépôt d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en procédure centralisée, un rapporteur et un co-rapporteur sont désignés. Le rapporteur du PRAC ne doit pas être la même personne que le rapporteur ou co-rapporteur du CHMP. En revanche, le co-rapporteur du PRAC est souvent le rapporteur du CHMP.

Afin d'améliorer la transparence de ses travaux, les ordres du jour, les faits marquants et les comptes rendus incluant les avis et recommandations sont publiés sur le site Internet de l'EMA. Sont également rendus publics un résumé des plans de gestion de risques relatifs à des médicaments autorisés en procédure centralisée, les calendriers d'évaluation des arbitrages européens et les recommandations du PRAC relatives à l'évaluation des signaux de pharmacovigilance.

Nathalie TEINTURIER rejoint la séance.

L'évaluateur explique que le PRAC interagit avec d'autres comités tels que le CHMP ou le Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - Humain (CMDh). Il émet des recommandations ou avis pour ces deux comités. Si le CHMP et/ou le CMD(h) ne les suivent pas, alors une justification scientifique est nécessaire. En définitive, c'est à la Commission européenne de prendre la décision finale.

Les faits marquants de la période mars à juin 2016.

Le PRAC a réévalué le rapport bénéfice-risque de Zydelig® qui a obtenu une AMM centralisée en 2014 en association au rituximab pour le traitement des adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur ou comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas appropriée. Cette spécialité est également utilisée en monothérapie pour le traitement d'adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitements antérieurs. Cette réévaluation fait suite à des études récentes démontrant une augmentation de la mortalité des patients et une augmentation des événements indésirables graves dans les six premiers mois de traitement. Le laboratoire a arrêté quatre études de phase III et une étude de phase II. Le PRAC a décidé de lancer un arbitrage européen en mars 2016 et de mettre en place des mesures complémentaires. Parallèlement, l'EMA a mis en place un groupe d'experts dont le résultat des travaux a été présenté lors de la réunion de juin. Celui-ci a produit une liste de questions additionnelles à adresser au laboratoire et a proposé d'envoyer une lettre aux professionnels de santé et de lancer un plan de communication, suggestions qui seront discutées lors de la réunion de juillet.

Le PRAC s'est également penché sur la réactivation du virus de l'hépatite B avec les antiviraux d'action directe de l'hépatite C. Le comité technique de pharmacovigilance (de l'ANSM) a mis en évidence, lors de sa réunion du 15 décembre 2015, des cas de réactivation de l'hépatite B chez les patients traités par Daklinza®, Exviera®, Harvoni®, Olysio®, Sovaldi® et Viekirax®. En mars 2016, le Comité a décidé de lancer un arbitrage européen pour évaluer les données existantes sur cet aspect afin d'envisager une mise à jour des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des antiviraux d'action directe avec des mesures de réduction du risque. Ce dossier fera l'objet d'une nouvelle discussion lors de la réunion de juillet parallèlement à la présentation des réponses des laboratoires.

Par ailleurs, le PRAC a réévalué le rapport bénéfice/risque des produits de contraste contenant du gadolinium. Ils sont utilisés comme produits diagnostiques afin d'améliorer le contraste des images lors des procédures d'IRM. Les données de la littérature montrent une accumulation de gadolinium dans les tissus et dans le cerveau. A ce jour, aucun cas d'effet indésirable en lien avec ces dépôts n'a été identifié. Le PRAC a pris la décision de lancer un arbitrage européen en mars 2016 pour vérifier si l'accumulation du gadolinium dans les tissus a un impact sur le rapport bénéfice/risque des spécialités. Les données disponibles ont été présentées au PRAC en juin. Il a adopté une nouvelle liste de questions à retourner aux laboratoires. Le PRAC a également préparé une liste de questions à adresser à un groupe d'experts qui se réunira en septembre 2016. Ce dossier sera de nouveau discuté lors de la réunion du PRAC d'octobre 2016.

L'évaluateur poursuit la présentation des dossiers examinés par le PRAC. Il s'est penché sur le risque de pneumonie lors du traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) par corticoïdes inhalés. Les corticoïdes inhalés sont largement utilisés en France dans le traitement de la BPCO, uniquement en association avec les broncho-dilatateurs. Le risque de pneumonie avec les corticoïdes inhalés est connu. Ce risque a été revu en 2007 suite à la publication des résultats de l'étude TORCH. De récentes méta-analyses viennent souligner de nouveau ce risque. Le PRAC a ainsi lancé un arbitrage européen en avril 2015 pour évaluer l'impact du risque de pneumonie sur le rapport bénéfice/risque des corticoïdes inhalés. Lors de la réunion de mars 2016, le risque a été confirmé. Il est commun à la classe (pas de différences entre les

molécules). Le PRAC conclut que le rapport bénéfice/risque reste favorable, mais recommande de mettre à jour les RCP et les notices.

Le PRAC a passé en revue les facteurs VIII recombinants, utilisés dans le traitement des patients hémophiles, y compris les patients naïfs. Le développement d'anticorps dirigés contre le facteur VIII est un risque connu avec les facteurs de coagulation. Le PRAC a demandé, en 2015, que soit conduite une méta-analyse dont les résultats ont été débattus lors de la réunion de mai 2016. Ces résultats sont en accord avec les conclusions de l'arbitrage européen finalisé en 2013, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de confirmation formelle que Kogenate® et Helixate® sont associés à un risque plus élevé de développement d'inhibiteur contre le facteur VIII chez les patients naïfs. En revanche, il semble exister un risque plus élevé de développement d'anticorps pour Kogenate® par rapport à Advate® chez les patients naïfs, sans que cette tendance ne s'observe chez les patients non naïfs. Cette étude présente des limites liées à la difficulté à ajuster toutes les variables, car le développement d'inhibiteurs est multifactoriel.

Elle ajoute que le PRAC est également revenu sur l'arbitrage européen rendu sur le canaglifozine. Les spécialités Invokana® et Vokanamet® ne seront pas commercialisés en France. Ces inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 sont proposés à des adultes atteints de diabète de type 2 lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique. L'arbitrage européen lancé en avril 2015 avait porté sur le risque d'amputation des membres inférieurs, en particulier des orteils. Cette démarche avait été initiée après que l'étude CANVAS avait observé un taux d'amputation du membre inférieur deux fois plus important chez les patients traités *versus* placebo. Il a été néanmoins décidé de poursuivre l'essai. En mai 2016, le PRAC a proposé d'envoyer une lettre aux prescripteurs demandant une surveillance clinique des patients présentant des facteurs de risque d'amputation, un arrêt du traitement chez les patients présentant une complication importante et une surveillance des patients présentant des signes ou symptômes de déshydratation. Lors de la réunion de juin 2016, il a été noté que les données issues des essais cliniques et post-marketing pour dapaglifozine et empaglifozine ne mettent pas en évidence une augmentation du risque d'amputation, mais ce risque devra être surveillé étroitement dans les prochains rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR). De plus, l'amputation doit être classifiée comme un événement indésirable d'intérêt dans les études cliniques en cours ou à venir. Enfin, il a été demandé au comité de surveillance de (IDMC = Independent Data Monitoring Committee) de l'étude DECLARE de commenter, en maintenant l'aveugle, si un déséquilibre est observé sur les taux d'amputation entre la dapaglifozine et le groupe placebo. La prochaine discussion sur ce dossier aura lieu en juillet.

Enfin, le PRAC s'est penché sur le signal d'augmentation de la mortalité et des événements indésirables graves pour le riociguat administrés à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique. En mai 2016, le laboratoire avait pris la décision d'un arrêt prématuré de l'essai RISE-IIP en raison d'une augmentation de la mortalité et des événements indésirables graves à l'initiation et lors de la phase d'ascension de doses dans le groupe traité par le riociguat comparativement au groupe placebo. De plus, le traitement ne montrait pas de bénéfice sur le placebo (sur la base d'un test de marche de six minutes). Des investigations et analyses complémentaires sont en cours par le promoteur sur les possibles causes des résultats observés dans cette étude. Un rapport approfondi est attendu. Le PRAC a conclu en juin 2016 que le rapport bénéfice/risque reste inchangé, mais recommande que soit ajoutée une contre-indication pour les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumonie interstitielle. Le PRAC recommande également que le laboratoire mette à jour le plan de gestion des risques et qu'il envoie une lettre aux professionnels de santé, après approbation du CHMP en juin.

Elle ajoute que des informations détaillées sur l'ensemble de ces faits marquants sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM et sur le site Internet de l'EMA.

Pierre AMBROSI demande s'il est déjà arrivé que la Commission européenne ne suive pas les recommandations du PRAC.

Patrick MAISON le confirme même s'il ne peut pas citer d'exemple.

Francis ABRAMOVICI s'enquiert du profil des membres nommés par les Etats membres.

L'EVALUATEUR répond que la liste complète des membres du PRAC figure sur le site Internet de l'EMA avec leurs Curriculum Vitae.

Lise DURANTEAU s'étonne que le risque d'amputation des membres inférieurs soit isolé pour les glifozines sachant qu'il avait également été identifié un risque d'acidocétose avec ce traitement. Cette évaluation avait conduit à recommander des modifications du RCP sans pour autant annuler les autorisations dans les différentes indications. De plus, des accidents ischémiques sont révélés dans des études de sécurité incluant à long terme des patients présentant un haut risque cardiovasculaire. Enfin, il existe un risque d'ostéoporose. Plus globalement, c'est une classe dont le profil de sécurité est mal connu et tous ces signaux devraient être étudiés plutôt que de se pencher sur le seul risque d'amputation.

3 Approbation du compte rendu de la séance du 5 avril 2016 (Avis)

Lise DURANTEAU a transmis une reformulation de son intervention page 32, au Secrétariat de la Commission.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT propose, en page 20, de remplacer « *Selon Marie-Christine PERAULT-POCHAT, l'utilisation de la forme intraveineuse par les toxicomanes est problématique. Elle ajoute qu'elle ne l'utilise pas aux urgences* » par « *(...). Elle n'est pas utilisée aux urgences du CHU.* »

Le procès-verbal de la séance du 5 avril 2016 est adopté à l'unanimité¹, intégrant les modifications demandées en séance.

4 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Concernant les membres de la Commission, aucun conflit d'intérêts de type 2 n'a été retenu ni déclaré en séance pour les dossiers soumis pour avis. Seul un lien d'intérêt de type 1 a été déclaré par Lise DURANTEAU avec le laboratoire Ipsen Pharma concernant le dossier de révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tenstaten®. Ce niveau de lien permet une participation sans restriction.

Concernant les experts externes intervenant en audioconférence, aucune situation de conflit d'intérêt n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

5 Dossiers thématiques

5.1 Révision/réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé (Avis)

5.1.1 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Marsilid® 50mg, comprimé sécable (iproniazide) (Avis)

Les Docteurs Marina ATZENHOFFER et Thierry VIAL, du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon, interviennent en audio-conférence pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Marsilid® (iproniazide).

Deux évaluateurs et Catherine DEGUINES rejoignent la séance.

UN EVALUATEUR indique que Marsilid® est un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO), non spécifique et irréversible. Il dispose d'une AMM en France depuis 1974. C'est le seul antidépresseur de cette famille commercialisé en France. Il n'est pas commercialisé dans d'autres pays de l'Union européenne. Son indication porte sur les épisodes dépressifs majeurs. Ses ventes sont en baisse depuis plusieurs années, les creux observés correspondant à des ruptures de stocks.

L'AMM étant ancienne, les données d'efficacité sur ce produit sont très peu nombreuses. En septembre 2014, la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS), dans le cadre du renouvellement de l'inscription, a reconnu un service médical rendu (SMR) important de Marsilid® dans le traitement de deuxième et troisième intention des dépressions résistantes après échec de plusieurs antidépresseurs ou de l'électroconvulsivothérapie. En France, la seule alternative au Marsilid® est le Nardil/Nardelzine, disponible en ATU nominative, mais son approvisionnement est sous tension, suite à plusieurs épisodes de ruptures de stocks. Le besoin thérapeutique peut être évalué à environ 500 patients traités de manière chronique.

UN EVALUATEUR souligne que les données de pharmacovigilance ont permis d'extraire 105 cas dont 54 graves. Les troubles principaux sont : les affections du système nerveux, les atteintes hépatiques et les affections vasculaires. 25 % des cas impliquaient des interactions médicamenteuses.

Le RCP de Marsilid® mentionne une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique. Au chapitre des précautions d'emploi, il est demandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique et de l'utiliser avec précaution chez les patients présentant des antécédents hépatiques ou une maladie hépatique évolutive. Le RCP liste également, parmi les effets indésirables rares, les hépatites cytolitiques.

Au total, 28 cas d'atteintes hépatiques ont été notifiés dont 19 graves. Le délai médian de survenance était de 90 jours, sans facteur de risque associé identifié. Quatre cas d'hépatite fulminante ont été enregistrés, dont 3 nécessitant une greffe hépatique avec une évolution fatale pour l'un d'entre eux et 1 patient décédé 5 jours après la survenue de l'hépatite. Parmi ces 4 cas, l'imputabilité de l'iproniazide dans la survenue de l'hépatite est douteuse pour 2, et peu probable pour le troisième. Quinze hépatites à prédominance cytolitique ont été notifiées : dans 53 % des cas, l'iproniazide était le seul traitement suspect. De plus, il a été noté une évolution

¹ Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

favorable dans 13 cas après l'arrêt du traitement. Deux hépatites à prédominance cholestatique ont également été dénombrées.

Le CRPV a identifié deux signaux émergents. L'un concerne les interactions médicamenteuses avec un cas de syndrome confusionnel en association avec la dihydroergotamine et un cas de rigidité des membres et mydriase en association avec le néfopam. L'autre concerne la survenue d'un pseudo-phéochromocytome, non listé dans le RCP actuel, avec un cas publié sans autre cause retrouvé et un autre peu documenté.

UN EVALUATEUR conclut qu'il existe un besoin thérapeutique de cette molécule dans une population limitée de patients en France après l'échec des alternatives. Le signal d'hépatotoxicité est confirmé. Le rapport bénéfice/risque demeure positif, mais il est nécessaire de restreindre l'indication et de renforcer les modalités de surveillance de la fonction hépatique. Il est donc recommandé de mettre à jour le RCP, de limiter les conditions de prescription aux médecins psychiatres (à l'initiation du traitement puis annuellement) et d'envoyer une lettre d'information aux prescripteurs pour les mettre en garde contre les risques de toxicité et pour les informer des nouvelles conditions de prescription.

Il est donc proposé de modifier le RCP comme suit (les modifications figurant en italique) :

« 4.1 Indications thérapeutiques

- Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés), *après échec de plusieurs antidépresseurs ou de l'électroconvulsivothérapie*
- ~~En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention.~~

4.3 Contre-indications

- Insuffisance hépatique *modérée à sévère*
- Transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale*

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, mensuellement durant les 3 premiers mois de traitement puis tous les 3 mois durant les 2 premières années de traitement et/ou en cas de signes évocateurs d'hépatite.*
- Si le patient présente des symptômes ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique, le traitement par iproniazide doit être immédiatement arrêté jusqu'à l'élimination de ce diagnostic.*

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Saisie de la cellule/groupe IAM concernant les interactions avec la dihydroergotamine et le néfopam

4.8 Effets indésirables

- Hépatites cytolytiques parfois graves*, ictère
* *Des cas d'hépatite fulminante ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés*
- Pseudo-phéochromocytome* ».

Catherine DEGUINES précise que le produit ayant été en rupture de stock, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ont été accordées à un autre IMAO. Par ailleurs, les experts interrogés affirment que ce médicament reste indispensable dans des cas limités.

Thierry VIAL ajoute que sur les 28 cas d'atteintes hépatiques, 2 patients sont décédés et 2 ont été transplantés. Ces quatre cas représentent 14 % des atteintes hépatiques, ce qui constitue un taux très important. A la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP, il est proposé un contrôle de la fonction hépatique à l'initiation du traitement, mensuellement durant les trois premiers mois du traitement, puis tous les trois mois durant les deux premières années du traitement. Ce rythme apparaît cohérent avec le délai moyen de survenue des atteintes hépatiques. Par ailleurs, il signale que les prescripteurs et les patients méconnaissent les risques d'interactions médicamenteuses. Sachant que les patients concernés sont peu nombreux, l'information doit être améliorée pour éviter les risques liés aux interactions.

Bernard GLATT sollicite des précisions sur le nombre de dossiers étudiés pour relever 105 événements indésirables graves, sachant par ailleurs que le traitement vise 350 à 450 patients en France. Par ailleurs, il s'étonne que la conclusion porte sur le maintien d'un rapport bénéfice/risque favorable sans informations sur le bénéfice réel du médicament.

Thierry VIAL indique que les dossiers collectés par le CRPV de Lyon couvrent une période allant de 1985 à 2015. Il admet toutefois qu'il serait utile de connaître le nombre de nouveaux patients traités par Marsilid®. D'après les informations fournies par le laboratoire, ce nombre ne dépasserait pas cent personnes, mais ce chiffre reste à vérifier. Cette information permettrait de mettre en regard le nombre de cas annuels d'atteintes hépatiques avec le nombre de nouveaux patients traités.

UN EVALUATEUR précise que les ATU nominatives concernent entre 100 et 150 patients par an.

Thierry VIAL indique que, si ce chiffre est confirmé, le taux d'atteintes hépatiques graves pourrait être estimé entre 1 % et 2 %.

UN EVALUATEUR rappelle, concernant le bénéfice du traitement, qu'il s'adresse à des patients en dernière ligne thérapeutique. Ce sont des patients présentant un risque de suicide élevé. Les conditions de prescription doivent être revues, mais les prescripteurs reconnaissent une efficacité.

Thierry VIAL demande s'il existe un effet géographique (prescriptions différentes selon les régions).

UN EVALUATEUR répond que cet effet géographique a été recherché dans la base des ATU nominatives, mais n'a pas été trouvé.

Lise DURANTEAU estime également que les données d'efficacité sont peu documentées et que le niveau de preuve est largement insuffisant. Même si peu de patients bénéficient de ce médicament, les prescripteurs doivent être au fait que l'efficacité est mal démontrée.

Par ailleurs, concernant la survenance des hépatites, elle considère malvenu d'utiliser le terme « exceptionnel » dans la rubrique « Effets Indésirables » si l'incidence est de 1 % ou 2 %. Elle rejoint également l'ANSM pour souligner le besoin de mieux informer les médecins sur le risque d'interactions médicamenteuses. Enfin, elle considère que le terme « pseudo-phéochromocytome » est peu connu et qu'il serait préférable de le remplacer par « hypertension artérielle aiguë » ou « crise hypertensive », par exemple, afin de rendre le message plus lisible.

Pascale DUGAST constate qu'il est proposé de contre-indiquer le traitement si les transaminases sont trois fois plus élevées que la valeur normale alors que, pour l'INH, les recommandations sont de réduire la dose de moitié si les transaminases sont au-dessus de trois fois la normale et d'arrêter le traitement si les transaminases dépassent cinq fois la normale.

Pierre AMBROSI demande s'il est possible de fixer un seuil à partir duquel la hausse des transaminases risque de provoquer une hépatite fulminante.

Thierry VIAL explique que les études cliniques reposent habituellement sur une hausse représentant cinq fois la valeur normale. Au-delà de huit fois la normale, on peut considérer qu'il existe un risque d'hépatite fulminante, notamment si l'élévation des transaminases est associée à une élévation de la bilirubine. Dans ce cas, il est estimé que le risque d'évoluer vers une hépatite fulminante est de 10 %. La seule élévation des transaminases est insuffisante pour pronostiquer un risque.

Claude SICHEL demande s'il est obligatoire d'effectuer un contrôle des transaminases avant la prescription du médicament.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA souhaite savoir si ce médicament peut être prescrit en cas d'insuffisance hépatique légère. Pour sa part, elle serait favorable à le contre-indiquer face à toute insuffisance hépatique quel que soit son stade. Par ailleurs, elle est gênée par le fait de mentionner « ictère » parmi les effets indésirables alors qu'il s'agit d'un symptôme et non d'une maladie.

Thierry VIAL souligne que l'ictère, dans le cas d'une cytolyse, est un facteur de gravité. Il est réservé quant à l'interdiction de prescription du Marsilid® en cas d'insuffisance hépatique quel que soit son grade. Il ne croit pas que l'insuffisance hépatique en soi représente un facteur de risque de l'hépatotoxicité d'un médicament, surtout si elle est d'origine auto-immune.

Annie-Pierre JONVILLE BERA propose alors de revoir la formulation, par exemple en optant pour le terme « hépatite cytolytique ou ictérique ».

Nathalie TEINTURIER suggère de mettre en place un carnet de suivi, ce qui donnerait l'assurance que le patient a réalisé les tests relatifs au contrôle des transaminases au moment de venir chercher sa prescription à la pharmacie. Pour éviter les interactions médicamenteuses, il conviendrait de promouvoir la mise en place du dossier pharmaceutique.

Pascale DUGAST rapporte l'avis d'un confrère pharmacien (exerçant dans un établissement psychiatrique) qui affirme que Marsilid® est une molécule indispensable dans quelques cas extrêmes. En revanche, c'est une molécule extrêmement difficile à manier, notamment du fait des contraintes alimentaires associées. Elle suggère que sa prescription soit réservée aux psychiatres, à l'initiation du traitement comme au renouvellement et à l'arrêt du traitement.

Claude SICHEL rapporte que certains oncologues utilisent massivement Marsilid® sans doute dans le cadre d'un essai thérapeutique. Pour ces patients, il peut témoigner qu'aucun contrôle hépatique n'est proposé.

Sylvain BOUQUET doute qu'il soit réalisable d'imposer un suivi exclusivement psychiatrique pour le Marsilid®, sachant que certaines régions sont marquées par une pénurie de psychiatres. Une restriction du suivi fait courir le risque que ces patients arrêtent leur traitement de manière inopinée.

Véronique OLIVIER souhaite savoir ce qu'il faut entendre par le terme « prescription annuelle ».

Sylvain BOUQUET indique que certains traitements doivent être initiés par un spécialiste, mais peuvent être renouvelés par un généraliste à la condition que le patient puisse produire une ordonnance dudit spécialiste datant de moins d'un an.

Véronique OLIVIER constate que la recommandation est d'envoyer une lettre aux prescripteurs pour les sensibiliser aux contre-indications et interactions médicamenteuses. Pour sa part, elle suggère qu'elle soit envoyée également au médecin traitant, lequel pourra choisir les médicaments à prescrire pour une pathologie mineure sans risquer d'interactions médicamenteuses. De plus, ce dernier pourra également suivre le régime alimentaire du patient sous Marsilid®.

Catherine SGRO n'est pas certaine que tous les médecins généralistes soient informés que leurs patients prennent du Marsilid®.

Pascale DUGAST indique que le délai moyen pour passer d'un ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) à un IMAO est en moyenne de trois jours, mais ce délai est en fait variable en fonction des ISRS qui ont des demi-vies plus ou moins longues.

Thierry VIAL suggère que le psychiatre, au moment de la prescription du Marsilid®, remette une documentation reprenant les principales informations qui doivent être connues, notamment sur les interactions médicamenteuses.

Pierre AMBROSI souligne que ces informations figurent déjà dans la notice.

Thierry VIAL n'en disconvient pas, mais indique que ces traitements sont lourds et qu'il pourrait être utile de résumer les principales interactions dans un support adéquat.

Sylvain BOUQUET souligne que la restriction de la prescription du Marsilid® aux seuls psychiatres pourrait présenter l'intérêt d'alerter les généralistes et de les inviter à étudier de plus près la notice.

UN EVALUATEUR souligne qu'il existe aussi le risque contraire avec des médecins généralistes qui ne manipuleraient pas cette molécule dont la prescription serait réservée aux spécialistes.

Thierry VIAL suppose que les patients devraient aussi pouvoir dire à leur médecin et pharmacien qu'ils sont sous Marsilid®.

Sylvain BOUQUET ne pense pas qu'il soit facile pour le patient de le dire ouvertement.

Thierry VIAL souligne que le même propos pourrait être tenu pour le Baclofène® ou pour les trithérapies.

Pascale DUGAST revient sur le sujet du délai de carence. Le RCP indique que le remplacement du Marsilid® par un antidépresseur tricyclique doit conduire à respecter un intervalle d'au moins 15 jours. Dans le cas inverse, un délai de trois jours est nécessaire (page 31 des RCP).

Marie-Christine PERAULT-POCHAT indique que le délai est d'une semaine pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine classiques et de cinq semaines pour la fluoxétine.

Marina ATZENHOFFER et Thierry VIAL interrompent la conférence téléphonique.

Les évaluateurs et Catherine DEGUINES quittent la séance.

Joël ANCELLIN est alerté par le faible bénéfice du produit. Il souhaiterait disposer d'informations sur les orientations prises par les autres pays européens.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT explique que les psychiatres européens, en dehors de la France, ont davantage l'habitude d'utiliser les IMAO. Par ailleurs, s'il existe des interactions médicamenteuses à connaître, elle souligne que la liste des produits alimentaires à proscrire pendant le traitement au Marsilid® n'est pas très large, en dehors de certains fromages. Elle rappelle par ailleurs que les patients visés sont des patients difficiles et en échec thérapeutique avec des antidépresseurs classiques.

Pierre AMBROSI souligne que certains psychiatres reconnaissent que l'utilisation de ce médicament est marginale mais qu'il peut sauver des vies.

Philippe TRACOL pense que ce médicament doit être conservé, même s'il est utilisé dans de rares cas. En revanche, il considère que l'information sur les interactions médicamenteuses possibles et sur les conditions de suivi doit être améliorée

Nathalie TEINTURIER est aussi favorable au maintien du bénéfice/risque favorable du médicament mais plaide pour une meilleure information des prescripteurs, en particulier au regard des interactions médicamenteuses.

Claude SICHEL n'a pas de commentaires à formuler pendant le tour de table.

Catherine SGRO suggère de placer dans un encadré les informations sur les atteintes hépatiques et l'information sur les interactions médicamenteuses.

Estelle POINTAUX n'a pas de commentaires à formuler pendant le tour de table.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT est favorable au maintien du Marsilid® sur le marché, même s'il s'adresse à une niche de patients très limitée. Elle suggère de modifier le RCP pour ne faire référence qu'aux atteintes hépatiques sans ajouter « modérée à sévère ». En ce qui concerne les interactions, la difficulté réside dans l'accueil des patients aux urgences pour lesquels du curare pourrait être administré. Il conviendrait que l'anesthésiste soit informé du traitement du patient par Marsilid®. Elle souhaite que le groupe de travail « Interactions médicamenteuses » évalue la question.

Véronique OLIVIER est favorable au maintien du médicament dès lors que l'information sur les interactions médicamenteuses sera améliorée et que le médecin traitant sera dans la boucle de l'information.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA est également favorable au maintien du produit. Sachant que celui-ci est complexe à manier – et parce qu'il n'est plus enseigné dans certaines facultés de médecine, notamment à Tours - elle souhaite que la primo-prescription du Marsilid® soit réservée aux psychiatres.

Bernard GLATT n'a pas d'avis sur le rapport bénéfice/risque du produit, puisque son efficacité n'est pas étayée. De ce fait, il s'abstiendra au moment du vote. Comme l'intervenante précédente, il souhaite que sa prescription soit réservée aux psychiatres voire le renouvellement de la prescription.

Lise DURANTEAU regrette que le dossier ne contienne pas d'informations sur l'efficacité du traitement. Elle rejoint les réserves formulées par les autres membres de la commission concernant sa prescription. Pour sa part, elle s'abstiendra sans doute au moment du vote.

Catherine DUMARTIN souhaite réserver la prescription du Marsilid® aux médecins psychiatres, d'autant plus si le médicament n'est plus enseigné dans certaines facultés de médecine.

Pascale DUGAST est favorable au maintien du produit. Elle considère ne pas avoir reçu une réponse claire à sa question relative à l'attitude à adopter si le taux de transaminases dépasse trois fois la valeur normale. Elle souhaite que le renouvellement du produit soit réservé aux psychiatres. Elle propose pour sa part que la prescription initiale porte sur une durée de six mois voire trois mois (si cette durée est réglementaire) considérant qu'une prescription d'une année ne permet pas de suivre correctement les risques associés.

Sylvain BOUQUET considère également que le bénéfice du Marsilid® est peu étayé dans le dossier. Il souhaite que la primo-prescription du médicament soit de la responsabilité du psychiatre ainsi que son renouvellement annuel. En revanche, il n'est pas certain qu'il faille le réserver exclusivement aux psychiatres. Par ailleurs, il souhaite également que soit étudiée la question des actes à privilégier en urgence, sachant qu'un patient dans le coma ou victime d'un accident de la route ne pourra pas informer les équipes médicales qu'il est sous Marsilid®.

Francis ABRAMOVICI pense que l'efficacité clinique est démontrée aux dires d'expert et par expérience. Il souhaite qu'un dosage des transaminases soit effectué avant la prescription du traitement pour être en mesure de noter l'éventuelle évolution. Il demande également que le terme « pseudo- phéochromocytome » soit remplacé par un terme plus lisible.

Claude SICHEL n'est pas favorable à une ordonnance annuelle, qui ferait courir le risque que le patient conserve un stock de Marsilid®. De plus, la délivrance d'une ordonnance annuelle rendra plus difficile les contrôles hépatiques. Il milite pour que le psychiatre rédige la primo-prescription et que le médecin généraliste puisse la renouveler mensuellement.

Pascale DUGAST souligne que la prescription initiale annuelle du spécialiste ne permet pas d'obtenir la délivrance du médicament lequel sera obtenu en pharmacie sur la base d'une prescription mensuelle. Elle propose que la prescription initiale du spécialiste ne soit pas d'une durée d'un an mais limitée à six mois voire trois mois.

Francis ABRAMOVICI note que le médecin rencontrera forcément le patient dans les 15 jours ou dans le mois qui suit et pourra alors suivre les transaminases. Le risque viendrait plutôt du patient qui ne prendrait pas son traitement et qui accumulerait les boîtes de médicaments.

Pierre AMBROSI constate une divergence de points de vue concernant la responsabilité de la prescription. Sachant que les psychiatres sont peu nombreux dans certaines régions, il serait favorable à ce que le médecin généraliste soit autorisé à renouveler le traitement et à suivre le contrôle des transaminases. Par ailleurs, il estime que l'insuffisance hépatique est une maladie grave dans tous les cas et que toute insuffisance hépatique doit être considérée comme une contre-indication. Aussi il demande que le RCP ne fasse pas référence à des degrés dans l'insuffisance hépatique. Il retient également du débat qu'il convient d'informer les médecins traitants, les psychiatres et les anesthésistes.

Pascale DUGAST s'abstiendra sur l'ensemble du dossier si la prescription n'est pas limitée à six mois au lieu d'un an.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT estime, pour sa part, que la prescription annuelle est raisonnable. Sachant que les patients sont dans un état grave et qu'ils sont souvent hospitalisés, ce délai semble acceptable.

Francis ABRAMOVICI reconnaît que le suivi rapproché présente un intérêt en début de traitement. Une fois que le patient est stabilisé, il semble moins utile. Peut-être la formulation du texte peut-elle distinguer la première année de traitement de la suite.

Pierre AMBROSI procède aux votes.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques, après en avoir délibéré, estime par 13 voix pour et 3 abstentions² que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Marsilid® (iproniazide) est favorable.

*Considérant les données disponibles de sécurité de la spécialité Marsilid® (iproniazide),
Considérant la toxicité de cette spécialité,
Considérant les précautions d'emploi de cette spécialité,
Considérant les interactions médicamenteuses,*

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime à l'unanimité³ la nécessité de modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes de la notice de la spécialité Marsilid® (iproniazide) afin notamment de :

- a. *Préciser la rubrique 4.1 « indications thérapeutiques » l'indication :
Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés), **après échec de plusieurs antidépresseurs ou de l'électroconvulsivothérapie**. En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention*
- b. *Préciser la rubrique 4.3 « Contre-indications » en ce qui concerne le risque d'hépatotoxicité :
- **Transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale***
- c. *Modifier la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », afin de mettre en place un suivi/contrôle et prise de décision d'arrêt en cas d'altération de la fonction hépatique :
- **Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, mensuellement durant les 3 premiers mois de traitement puis tous les 3 mois durant les 2 premières années de traitement et/ou en cas de signes évocateurs d'hépatite.***

² Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL
Abstentions : Sylvain BOUQUET, Lise DURANTEAU et Bernard GLATT.

³Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL.

- Si le patient présente des symptômes ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique, le traitement par iproniazide doit être immédiatement arrêté jusqu'à l'élimination de ce diagnostic.

- d. La rubrique 4.8 « Effets indésirables » doit être précisée afin d'ajouter :
- Hépatites cytolytiques parfois graves* **ou ictérique**,

*** Des cas d'hépatite fulminante ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés**

- l'hypertension artérielle aiguë (Pseudo-phéochromocytome)

Certaines interactions médicamenteuses (avec la dihydroergotamine® et le néfopam®) doivent être précisées par l'ANSM.

Considérant la toxicité de la spécialité Marsilid® (iproniazide),

Considérant les précautions d'emploi particulières,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime par 13 voix pour et 3 abstentions⁴ la nécessité de modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) de la spécialité Marsilid® (iproniazide) afin de restreindre la prescription aux médecins psychiatres en prescription initiale et annuelle.

Catherine SGRO suggère que le psychiatre informe par courrier le médecin traitant.

Francis ABRAMOVICI est favorable, sur le principe, à cette proposition, mais il pense qu'il sera difficile d'imposer cet échange. Dans la pratique, et souvent pour des questions de secret médical, les psychiatres n'écrivent pas aux généralistes. Il arrive aussi que le patient ne le souhaite pas.

Pierre AMBROSI pense également que la contrainte sera inefficace, mais il est possible de suggérer que le psychiatre écrive au médecin traitant.

Catherine SGRO propose qu'il soit hautement recommandé que les psychiatres informent les médecins traitants des risques d'interactions médicamenteuses du Marsilid® avec des médicaments d'utilisation courante.

Claude SICHEL est favorable à la proposition, mais estime qu'il est illusoire d'attendre que les psychiatres rédigent un courrier aux généralistes.

Véronique OLIVIER suggère, pour éviter d'avoir à lister les médecins concernés, de recommander aux prescripteurs de rédiger une lettre au médecin traitant dans le cadre de la mise à jour du RCP.

Pierre AMBROSI précise qu'il faut distinguer le courrier qui sera envoyé par l'Agence aux prescripteurs et le courrier que rédigera le psychiatre pour son correspondant généraliste. Concernant le premier courrier, il suppose que l'ANSM sait vers quelles cibles adresser le courrier d'information. Pour le deuxième courrier, il propose d'écrire : « *Il est particulièrement recommandé que le psychiatre informe son confrère généraliste de la mise sous Marsilid® et des précautions à prendre.* »

Claude SICHEL propose que l'ANSM fournisse une lettre type à mettre à disposition des psychiatres.

Pierre AMBROSI souligne que cette procédure n'entre pas dans les habitudes des psychiatres.

Considérant les données disponibles de toxicité hépatique et les précautions d'emploi particulières de la spécialité Marsilid® (iproniazide),

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, recommande à l'unanimité⁵ que les psychiatres prescripteurs de la spécialité Marsilid® (iproniazide) informent le médecin traitant du patient de la mise sous traitement ainsi que des précautions d'emploi de la spécialité et notamment des risques d'interactions médicamenteuses.

⁴Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Lise DURANTEAU, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL
Abstentions : Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN et Bernard GLATT.

⁵Voix pour : Francis ABRAMOVICI, Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Estelle POINTAUX, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL

5.1.2 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Photofrin® 75mg (porfimère sodique) (Avis)

Le Docteur Dominique KOWALSKI, membre du Centre régional de pharmacovigilance de Brest, intervient en audio-conférence pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Photofrin® (porfimère sodique).

Un évaluateur et Vincent GAZIN rejoignent la séance.

Vincent GAZIN souligne que le Photofrin® est un porfimère sodique utilisé en photothérapie dynamique. La substance possède des propriétés cytotoxiques et antitumorales après activation par de la lumière. Photofrin® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1996 pour deux formes pharmaceutiques (75 mg et 15 mg). L'AMM de la forme 15 mg a été abrogée en 2012.

Cette spécialité est indiquée pour le traitement des rechutes de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur.

Le porfimère est inscrit sur la liste I, réservé à l'usage hospitalier.

UN EVALUATEUR précise que le Photofrin® est commercialisé dans huit pays (Allemagne, Canada, Corée, Etats-Unis, France, Japon, Royaume-Uni et Suède). Entre 2007 et 2014, l'AMM a été retirée dans 12 pays pour des raisons commerciales. Le Laboratoire Titulaire a, en outre, décidé de ne pas renouveler l'AMM dans 6 autres pays. L'exposition mondiale de la substance a été divisée par trois entre 2008 et 2014. En France, les chiffres de ventes de Photofrin® 75 mg, ont été divisés par dix entre 2008 et 2015. Cette chute des ventes peut s'expliquer par la réévaluation de la Haute autorité de santé (HAS) en juillet 2014 qui a conclu que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) était inexistante (niveau V, soit une « absence de progrès thérapeutique ») et que le service médical rendu (SMR) était faible. Suite à cette réévaluation, la spécialité a été déremboursée.

Vincent GAZIN présente ensuite un point sur les données d'efficacité dans le traitement des rechutes des CBNPC. Six études ont été conduites. Deux études multicentriques randomisées comparant le porfimère au laser ont conclu à l'équivalence de réponse tumorale objective et de délai médian de progression de la maladie. Trois études contrôlées ont comparé la radiothérapie externe seule et associée au porfimère et ont conclu à un bénéfice en termes de taux de réponse, de volume respiratoire et de délai médian de progression de la maladie dans le bras porfimère pour l'une des trois études. Une étude non contrôlée a visé le traitement photodynamique seul dans le traitement du cancer endo-bronchique. La survie des patients a été équivalente dans les deux groupes lors de toutes les études prospectives randomisées.

Dans la revue de la littérature effectuée par la HAS en 2014, il est noté que la photothérapie dynamique dans le traitement du CBNPC est utilisée uniquement en traitement palliatif et que de plus amples recherches sont nécessaires en vue de déterminer son rôle et sa place. Certains sous-groupes seraient mieux à même de bénéficier de cette thérapie.

Il note que l'Institut National du Cancer (INCa) comme la HAS n'évoquent pas la photothérapie dynamique dans leurs recommandations. En revanche, la « National comprehensive cancer Network » (NCCN) cite la photothérapie dynamique dans la prise en charge des rechutes locorégionales avec obstruction endo-bronchiale ou en cas d'hémoptysie sévère.

Il présente ensuite les données d'efficacité dans le traitement du cancer de l'œsophage. Les deux études qui ont été conduites aboutissent à une équivalence avec le laser en termes de réponse tumorale objective, d'amélioration de la dysphagie, de délai médian de progression de la maladie et de survie. Dans une revue de la littérature de la HAS en 2014, il est mentionné que des essais cliniques ont été conduits à la fois en traitement curatif et palliatif, mais qu'aucune conclusion ne peut être tirée quant à la place de la photothérapie dynamique. Les recommandations du Thesaurus National de Cancérologie Digestive citent la photothérapie dynamique tout en notant que cette technique est peu utilisée en France du fait de la nécessité de répéter les séances. Le NCCN cite la photothérapie dynamique dans ses recommandations de 2015 dans le cadre du traitement endoscopique à visée palliative ainsi que dans le cadre du traitement des cancers superficiels. Par ailleurs, la photothérapie dynamique est également citée dans le cadre du traitement de l'œsophage de Barrett.

Il souligne que huit essais cliniques en cours de recrutement incluent le Photofrin® dont un seul est conduit en France.

Dominique KOWALSKI commente les données de sécurité d'emploi. Six notifications ont été recensées dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) depuis le début de la commercialisation de la spécialité. Ces 6 notifications correspondent aux cas suivants : deux notifications chez le même patient (thrombopénie et neutropénie), un événement indésirable grave avec des brûlures œsophagiennes et une dysphagie, une extravasation avec séquelles au niveau de la peau (taches brunes), deux effets cutanés (une brûlure cutanée sur le trajet veineux et une réaction de photosensibilité). Par ailleurs, deux mésusages ont été recensés.

Dans les données du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) pour la période 2012-2014, 216 notifications ont été dénombrées pour 382 effets indésirables dont 52 % étaient graves. On retrouve dans

ces notifications des risques connus et identifiés (réactions de photosensibilité, perforations de l'œsophage, sténoses œsophagiennes), mais aussi des effets indésirables non présents dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Certains sont liés à la pathologie traitée (des cholangites cholécystites pour des patients traités pour un cholangiocarcinome). Dix expositions pendant la grossesse ont été relevées (dans le cadre d'un essai clinique) et 116 mésusages ou erreurs médicamenteuses.

Parmi les données issues d'Eudravigilance, sur 52 cas, 22 sont des sténoses œsophagiennes. Les complications locales pulmonaires sont d'interprétation plus difficile au vu du contexte clinique et d'une prise en charge complexe.

Elle souligne que la revue des données de sécurité ne met pas à jour de nouveau signal de pharmacovigilance. Les complications locales ne correspondent pas à un signal de gravité. Cependant, il est demandé au Laboratoire :

- d'ajouter des éléments sur l'hypersensibilité à la demande de modification de l'information relative aux données de l'AMM (DMI) en cours,
- d'ajouter des informations dans la rubrique 4.4. « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* » sur les réactions de photosensibilité en cas d'insuffisance hépatique,
- de contre-indiquer le Photofrin® en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère ou de détresse respiratoire
- d'ajouter des conduites à tenir en cas d'extravasation.

Vincent GAZIN souligne que ces demandes ont fait l'objet d'échanges avec le Laboratoire. Le RCP et la notice ont été modifiés.

Lise DURANTEAU a bien compris que c'était un traitement palliatif, utilisé pour une niche de patients. Cependant, il semblerait que les utilisations dans des indications hors AMM sont nombreuses. Or, aucune donnée d'efficacité n'est présentée dans ces indications.

Vincent GAZIN souligne que le maintien de l'AMM permet de s'assurer de la qualité du produit même s'il est davantage utilisé dans des essais cliniques.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT s'étonne que la HAS ait conclu à un ASMR inexistant et à un SMR faible alors que les conclusions de l'ANSM sont très différentes. Elle est surprise par ailleurs que le RCP de la spécialité soit modifié avant le passage en Commission.

Vincent GAZIN souligne que les données d'efficacité, même si elles sont anciennes, montrent une équivalence d'efficacité du porfimère *versus* le laser. La HAS, pour sa part, considère que la spécialité n'a pas sa place parmi les alternatives thérapeutiques. Les experts interrogés sont plutôt défiants à l'égard du produit en raison de sa photosensibilité. De plus, il ne s'agit pas d'un produit facile à manipuler.

Par ailleurs, un dossier relatif aux traitements photodynamiques a été déposé auprès de la Commission européenne pour une autre molécule, ce qui tend à démontrer que ces produits ont un avenir même s'ils restent peu utilisés.

Concernant le RCP, il indique qu'une demande de modification a été déposée par le Laboratoire. Or, aujourd'hui, l'ANSM doit traiter une demande dans un délai de 60 jours.

Catherine SGRO constate que la question porte sur l'utilisation du produit dans une logique palliative pour deux localisations du cancer (bronche et œsophage) alors que des essais sont en cours dans d'autres indications et plutôt dans un objectif curatif. Elle demande si la question posée à la Commission de suivi porte davantage sur l'acte technique que sur la toxicité générale du produit.

Vincent GAZIN précise que la photosensibilité n'est pas liée à l'acte. Les autres effets sont liés à la manipulation locale (inflammations, etc.).

Catherine SGRO comprend qu'en dehors de la toxicité du produit, il y a un problème quant à l'acte lui-même. Par ailleurs, elle affirme que les essais cliniques en cours de recrutement se poursuivront même si la Commission de suivi juge le rapport bénéfice/risque défavorable.

Vincent GAZIN répond que la suppression de l'AMM conduirait à traiter des demandes d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ou de cohorte. Il estime ainsi préférable de s'appuyer sur une AMM plutôt que sur une ATU qui nécessite une évaluation au cas par cas. De plus, la qualité pharmaceutique du produit doit répondre à des critères robustes dans le cadre de l'AMM, critères qui ne peuvent pas être appliqués systématiquement pour les ATU.

Catherine SGRO estime que la Commission de suivi est placée dans une situation délicate.

Pascale DUGAST souligne que le produit ne peut pas être commercialisé s'il n'est pas conforme aux spécifications. Elle n'a pas connaissance qu'une suppression d'AMM ait entraîné une ATU puisque les ATU permettent aux Laboratoires d'utiliser leurs produits avant de demander une AMM.

Vincent GAZIN répond que cette situation s'est déjà produite.

Patrick MAISON souligne que l'Agence estime qu'il existe une place, certes restreinte, pour ce produit dans l'arsenal thérapeutique.

Annie-Pierre JONVILLE BERA note que le produit est déremboursé. Dans la mesure où le Laboratoire a demandé le retrait de l'AMM dans plusieurs pays pour des raisons commerciales et qu'il n'a pas demandé le renouvellement dans six autres pays, elle comprend mal les motivations qui le conduisent à poursuivre la commercialisation en France.

Vincent GAZIN répond qu'il semblerait que l'avenir de cette spécialité réside plutôt dans le développement des nouvelles indications.

Pascale DUGAST souhaite savoir si l'acte technique intervient en hospitalisation de jour ou sur plusieurs jours. Elle souhaite également savoir si la photothérapie dynamique répond aux mêmes exigences de manipulation que la curiethérapie.

Vincent GAZIN répond que la photothérapie n'est pas une technique radioactive (c'est de la lumière visible) qui ne nécessite pas le dépôt d'une demande auprès de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN).

Pascale DUGAST souhaite savoir si l'appareil de photothérapie dynamique permet un geste précis.

Claude SICHEL répond que le produit diffuse dans l'organisme en totalité. Il investit les cellules cancéreuses en réactivation et en métabolisme rapide. Par endoscopie, il est alors possible de cibler au laser la zone à détruire. La diffusion du produit dans l'organisme pose difficulté puisque les patients ne peuvent pas ensuite s'exposer à la lumière, à l'extérieur comme sous une lumière artificielle, c'est-à-dire que ces patients ont une qualité de vie dégradée.

Par ailleurs, il comprend que les résultats sont équivalents en termes d'efficacité entre Photofrin® et le laser seul sauf pour le critère relatif au volume expiratoire maximum seconde (VEMS), mais pour une amélioration transitoire. Il doute donc de l'intérêt de promouvoir une spécialité qui a une efficacité limitée et impose de nombreuses contraintes à des patients en fin de vie.

Bernard GLATT constate que le bénéfice est presque nul. Pourtant, l'ANSM propose de maintenir son AMM. Or, le rationnel pour les deux indications devrait conduire à constater un rapport bénéfice/risque défavorable. Il propose donc plutôt de trancher la question sur la base des études à venir si leurs conclusions sont différentes dans une approche curative.

Francis ABRAMOVICI n'est pas en mesure de se prononcer sur le rapport bénéfice/risque.

Sylvain BOUQUET ne perçoit pas l'intérêt du produit d'autant qu'il existe des alternatives thérapeutiques. Il estime que le rapport bénéfice/risque est défavorable.

Pascale DUGAST s'estime dans l'incapacité de se prononcer ne connaissant pas les autres techniques (laser Yag et la radiothérapie).

Catherine DUMARTIN s'abstient faute d'éléments pour se positionner sur le rapport bénéfice/risque.

Lise DURANTEAU est partagée considérant que l'efficacité du Photofrin® n'est pas prouvée par rapport au laser Yag, alors que les effets indésirables de la spécialité sont avérés. Par ailleurs, elle constate que l'INCa ne le recommande pas.

Vincent GAZIN précise que l'INCa ne le cite pas dans le traitement du cancer de l'œsophage.

Bernard GLATT estime le rapport bénéfice/risque défavorable pour toutes les raisons déjà soulevées.

Annie-Pierre JONVILLE BERA suppose que la décision prise par la HAS de dérembourser la spécialité signifie que le Photofrin® n'a pas d'intérêt. Par ailleurs, parmi les 42 études, 8 sont en cours de recrutement, c'est-à-dire que 34 ont déjà dû produire des résultats. Si le laboratoire travaille sur une extension de l'indication dans le mésothéliome pleural, elle suppose qu'il est dérangeant de retirer l'AMM.

Clause SICHEL souligne que, suite à la décision de la HAS qui conclut à un SMR faible, le produit est sorti de la liste en sus. Il n'a pas été déremboursé.

Pascale DUGAST rappelle que le médicament est réservé à l'usage hospitalier. Ce qui signifie qu'il rentre dans le forfait de soins pour la pathologie.

Véronique OLIVIER ne voit pas l'intérêt de conserver le produit.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT souligne que des gastroentérologues semblent indiquer que le produit n'a pas plus d'intérêt. Elle note cependant que le maintien de l'AMM permettrait de conduire des études cliniques. A titre personnel et sur la base de la question initiale, elle considère qu'il n'existe pas de bénéfice à conserver le produit au vu des alternatives thérapeutiques existantes.

Estelle POINTAUX doute de l'intérêt de conserver ce médicament, même en traitement palliatif. C'est pour cette raison qu'elle s'abstiendra.

Catherine SGRO est ennuyée par l'ambiguïté de la situation dans laquelle la Commission de suivi est placée. Elle ne sait pas encore si elle s'abstiendra ou se prononcera pour un rapport bénéfice/risque défavorable.

Claude SICHEL considère que le rapport bénéfice/risque est défavorable. De plus, cette décision n'empêchera pas les études de se dérouler ni la firme d'obtenir d'autres AMM pour d'autres indications.

Nathalie TEINTURIER estime que le rapport bénéfice/risque est défavorable, considérant que les études cliniques peuvent se poursuivre et que la firme pourra déposer d'autres demandes d'AMM.

Philippe TRACOL retient que les patients doivent vivre dans l'obscurité, après administration de ce traitement, ce qui vient encore dégrader leur qualité de vie.

Joël ANCELLIN s'étonne que le dossier compare deux produits qui ne sont pas comparables, à savoir le laser Yag et la technique de photothérapie dynamique. Cette dernière technique présente l'intérêt de rendre visible les tissus qui sont à retirer.

Claude SICHEL rétorque que l'administration du Photofrin® ne permet pas de faire apparaître les cellules cancéreuses par électroluminescence.

Joël ANCELLIN l'admet mais précise que la technique permet néanmoins de les rendre sensibles. Elles seront alors détruites par le passage de la lumière. Joël ANCELLIN pense utile de maintenir l'AMM de ce produit, si des cliniciens la jugent utiles et sachant que peu de patients sont concernés.

UN EVALUATEUR ajoute que les recommandations nationales de 2013 mentionnent ce traitement dans un cadre palliatif mais également pour le traitement des cancers superficiels.

Sylvain BOUQUET précise toutefois que ce n'est pas démontré.

*Le Docteur KOWALSKI quitte l'audioconférence.
Monsieur GAZIN et l'évaluateur quittent la salle de réunion.*

Pierre AMBROSI constate que la niche de patients pour laquelle le traitement présente un intérêt n'est pas identifiée. Aussi le rapport bénéfice/risque n'est pas évident à démontrer.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques, après en avoir délibéré, estime à la majorité des voix des membres présents que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Photofrin® 75 mg (porfimère) utilisée en oncologie est défavorable, par 1 voix pour un rapport favorable⁶, 9 voix contre⁷ et 6 abstentions⁸.

Emilie NENOFF indique que le Directeur général de l'ANSM suivra ou non l'avis de la Commission.

5.1.3 Révision du rapport bénéfice/risque de la spécialité Tenstaten® 50mg, gélule (ciclétanine) (Information)

Les évaluateurs rejoignent la séance.

Catherine SGRO souhaite savoir pourquoi ce dossier est soumis pour information et non pour avis.

⁶Voix pour : Joël ANCELLIN

⁷Voix contre : Pierre AMBROSI, Sylvain BOUQUET, Bernard GLATT, Véronique OLIVIER, Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Catherine SGRO, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER et Philippe TRACOL

⁸ Abstentions : Francis ABRAMOVICI, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Annie-Pierre JONVILLE BERA et Estelle POINTAUX

Patrick MAISON répond que pour des raisons de calendrier, une décision a dû être prise avant la séance de la Commission.

UN EVALUATEUR explique que la cicléstanine est un diurétique indiqué dans l'hypertension artérielle. Le princeps est le Tenstaten® et trois génériques sont commercialisés. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée en 1986. Dans la dernière évaluation du produit par la Haute autorité de santé (HAS) en 2011, cette dernière a statué pour un service médical rendu (SMR) important. Le produit n'est plus commercialisé en Allemagne, mais cet arrêt ne fait pas suite à des questions sécuritaires. Les ventes sont en baisse constante depuis 2008.

Elle présente ensuite les données d'efficacité. Dans le cadre du programme de révision systématique des anciennes AMM, l'ANSM a revu le dossier original qui reposait essentiellement sur un dossier pharmacologique concernant les propriétés diurétiques dose-dépendantes de la cicléstanine et deux rapports d'étude de 1986 montrant une diminution significative de la pression artérielle chez les sujets hypertendus sous cicléstanine. Des études plus récentes montrent également à une réduction de la pression artérielle sous cicléstanine. Malgré des études ne correspondant plus aux standards actuels, il existe une efficacité probable de la cicléstanine, même si elle n'est pas quantifiée. Par ailleurs, il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques parmi les diurétiques et les autres classes d'antihypertenseurs.

UN EVALUATEUR présente les données de sécurité d'emploi. Ces données ont été évaluées par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Nantes. On dénombre 242 cas et 178 effets indésirables graves dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 17 octobre 2014. Beaucoup sont des affections de la peau (prurit, rash, éruption maculopapuleuse, etc.). Cependant, seul le prurit était mentionné dans la rubrique des effets indésirables du résumé des caractéristiques du produit (RCP). La BNPV contient également des troubles du métabolisme (dont des hyponatrémies et des hypokaliémies qui étaient mentionnées dans le RCP) et une augmentation des transaminases et des enzymes hépatiques.

Les données des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) sur une période de cinq ans font apparaître 35 cas, sans aucun signal particulier. Dans la base Vigilyze de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les cas concernent majoritairement la France et l'Allemagne avec un profil des effets indésirables français similaire à ceux trouvés dans la BNPV. En revanche, en Allemagne, on retrouve davantage d'affections cardiaques, et notamment des troubles du rythme cardiaque.

La cicléstanine concerne une population âgée. 58 % des patients présentant un effet indésirable sont âgés d'au moins 65 ans. L'imputabilité de la cicléstanine dans les cas rapportés est difficile, car les cas sont souvent peu informatifs et/ou mal documentés. De plus, il existe de nombreux médicaments associés. Le CRPV propose de surveiller les effets cardiaques et en particulier les troubles du rythme et de renforcer le RCP concernant les affections cutanées et hépatiques.

La demande de modification de l'information (DMI) a été actée et le RCP a été renforcé dans le sens demandé par le CRPV. Il a également été mis aux normes des RCP européens.

UN EVALUATEUR ajoute que les conclusions retenues, après consultation du groupe de travail « Médicaments du système cardiovasculaire et médicaments indiqués dans la thrombose » de l'ANSM et du groupe de travail de réévaluation bénéfique/risque, portent sur une efficacité probable, mais non quantifiée et une absence de signal de sécurité. Le rapport bénéfique/risque est présumé positif. Il présente en particulier un intérêt pour les patients allergiques aux sulfamides. Par ailleurs, du fait des données limitées, une nouvelle étude clinique d'efficacité selon les standards actuels a été demandée aux laboratoires. Une mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP a également été demandée. Elle est actée à ce jour. Le synopsis de l'étude que doit remettre le laboratoire titulaire de l'AMM du princeps est attendu.

Pierre AMBROSI pense qu'il était nécessaire voire urgent de lancer une étude *versus* placebo pour le Tenstaten® alors qu'il existe de nombreux autres hypertenseurs sur le marché.

Lise DURANTEAU ajoute qu'il serait plus utile de réaliser une étude *versus* un produit de référence plutôt que *versus* placebo.

Pierre AMBROSI souligne que la première étape est généralement de comparer la spécialité *versus* un placebo avant de le comparer à un produit actif démontré, dans une deuxième étape, puis de réaliser une étude de morbi-mortalité en troisième lieu.

Pascale DUGAST suppose que la première étape est déjà franchie.

UN EVALUATEUR précise que le laboratoire a consulté l'ANSM en février 2016 dans le but de bâtir un synopsis cohérent.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT demande si une date butoir de présentation des résultats est fixée.

UN EVALUATEUR répond qu'une date a été fixée pour rendre le synopsis.

Sylvain BOUQUET demande si une étude de trois mois auprès de 50 patients suffirait.

UN EVALUATEUR et Pierre AMBROSI le confirment.

Les évaluateurs quittent la séance.

5.2 Ruptures de stocks de produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur **Présentation des modalités de gestion des ruptures de stocks à l'ANSM (Information)**

Dominique DEBOURGES rejoint la séance.

Dominique DEBOURGES explique que le Code de la santé publique définit la rupture d'approvisionnement comme l'incapacité d'une pharmacie d'officine ou hospitalière à dispenser un médicament dans un délai de 72 heures. Cette rupture d'approvisionnement peut avoir deux origines : une rupture de stocks, c'est-à-dire un arrêt de la production ou de la distribution d'un produit au niveau d'un laboratoire, ou une rupture dans la chaîne de distribution.

L'ANSM a mis en place un processus, en lien avec les laboratoires exploitants, concernant les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, c'est-à-dire les médicaments dont l'indisponibilité transitoire totale ou partielle est susceptible d'entraîner un problème de santé publique. Les causes principales des ruptures de stocks sont des difficultés de production.

Conformément à cette procédure, l'ANSM analyse le risque lié à l'indisponibilité de la spécialité. Plusieurs mesures peuvent ensuite être déclinées :

Des mesures de contingentement peuvent être prises. Ce contingentement peut être qualitatif en décidant de restriction d'utilisation, il peut être quantitatif en proposant des dotations aux grossistes répartiteurs moins importantes pour assurer un approvisionnement du territoire national ou en demandant au laboratoire de constituer des stocks de sécurité. La réglementation prévoit en effet que le fabricant doit toujours être en mesure de faire des dépannages d'urgence sur ses produits.

L'ANSM peut également solliciter d'autres titulaires d'AMM pour leur demander d'augmenter leur capacité de production sur les alternatives thérapeutiques existantes.

L'Agence peut aussi décider de mettre à disposition en ville des spécialités réservées aux établissements de santé et inversement. Dans tous les cas, elle informe les prescripteurs et les patients.

Enfin, l'Agence peut prendre la décision d'importer un médicament disponible à l'étranger qui ne dispose pas d'une AMM en France, après vérification de sa conformité aux exigences nationales. Ces décisions sont prises en sollicitant des expertises (laboratoires, sociétés savantes, Direction générale de la santé, etc.).

Depuis trois ans, le nombre de signalements de ruptures ou de risques de ruptures déclarés à l'ANSM est relativement constant : 391 en 2015 contre 438 en 2014.

Les déclarations sont faites principalement par les laboratoires. Un certain nombre de dossiers ne fait pas l'objet d'une gestion spécifique par l'ANSM, soit parce que le médicament n'a pas de caractère indispensable, soit parce qu'il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (dont génériques par exemple) ou non, soit enfin parce que la durée prévue de la rupture est très limitée dans le temps. La mondialisation de la production du médicament induit une augmentation des signalements et une complexité plus importante des dossiers (site de production unique, délocalisation des sites de fabrication de substances actives ...).

Elle souligne que la ville et l'hôpital sont autant concernés par les ruptures de stocks. Certaines classes thérapeutiques sont davantage visées telles que les spécialités du système nerveux (17 %), les antinéoplasiques (12%) et les anti-infectieux (18%). Les causes des ruptures les plus fréquentes sont celles liées à l'outil de production (31 %), les difficultés d'approvisionnement en matières premières (17%) et les défauts qualité (10 %).

Elle précise que la loi de modernisation du système de santé comprend un article dédié à la gestion des ruptures de stocks qui définit les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, décrit le processus de déclaration des ruptures auprès de l'ANSM, précise les mesures palliatives à mettre en place, décrit la communication à organiser et introduit la notion de plan de gestion de pénurie (PGP). Ces PGP sont du ressort des industriels. Ces derniers doivent proposer une analyse de leur cycle de production et de distribution, identifier les risques et prendre des mesures de prévention pour éviter les ruptures. Un décret est en cours de préparation en vue de décrire concrètement la mise en œuvre de ces mesures.

Un travail similaire a été mené au niveau européen depuis 2012 en vue de définir les critères permettant de d'identifier les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Un groupe de travail avec des associations industrielles travaille avec l'EMA en vue de proposer des plans de prévention (correspondant à l'équivalent du PGP en France). Le site Internet de l'EMA liste les produits faisant l'objet d'une AMM centralisée se trouvant en rupture de stocks.

Dominique DEBOURGES présente des exemples de gestion de ruptures de stocks par l'Agence : Le vaccin BCG SSI fait l'objet de tensions d'approvisionnement mondiales depuis novembre 2014. Le site fabricant a

fait face à plusieurs problèmes de production consécutifs qui ont abouti à un arrêt total de la production. L'Agence a effectué, en premier lieu, un contingentement quantitatif et qualitatif. La distribution contingentée a été mise en place auprès des centres de protection maternelle et infantile et des Centres de lutte Antituberculeuse. Dans un second temps, lorsque le stock s'est amélioré, le contingentement a été élargi aux maternités et aux autres centres de vaccination. La date de remise à disposition du vaccin BCG SSI reste inconnue. Depuis mars 2016, un vaccin destiné initialement au marché polonais est importé tout en poursuivant les modalités de distribution contingentée.

La rupture de stock de l'Alkonatrem, qui est un médicament à base de chlorhydrate de déméclocycline, est effective depuis décembre 2013 suite à la fermeture du site fabricant en raison de la découverte de mauvaises pratiques de fabrication. La date de remise à disposition du produit est inconnue. L'ANSM a d'abord importé du chlorhydrate de déméclocycline des Etats-Unis, mais ce produit est lui aussi arrivé en situation de rupture. L'ANSM s'est donc tourné vers le Samsca qui dispose d'une AMM centralisée mais qui n'est pas commercialisé en France. Il a été mis à disposition le Samsca destiné au marché britannique. Sachant que la substance active était différente, la posologie et les mises en garde n'étaient pas celles de l'Alkonatrem. Une surveillance des patients était nécessaire à l'initiation du traitement. Lorsque la rupture de stocks du chlorhydrate de déméclocycline en provenance des Etats-Unis a été résolue et que l'importation a de nouveau été possible, l'ANSM a maintenu la mise à disposition du Samsca.

La Cloxacilline Panpharma est en situation de rupture de stocks depuis janvier 2016, en raison d'un problème d'approvisionnement en substance active. Il existe un contexte de tension d'autres spécialités injectables pour les antibiotiques. Un travail a donc été mené avec les sociétés savantes afin d'émettre des propositions temporaires d'alternatives en fonction des types de pathologies, sachant qu'aucune alternative n'était ciblée.

Pierre AMBROSI a le sentiment que les ruptures de stock se multiplient.

Dominique DEBOURGES confirme que les ruptures sont plus importantes que par le passé, mais elles semblent se stabiliser depuis trois ans.

Pascale DUGAST observe une augmentation des ruptures de stocks pour de nombreux produits essentiels au quotidien. Elle souhaite savoir si l'Agence envisage de mettre en place des mesures coercitives pour encourager les laboratoires à éviter toute rupture. Elle s'étonne notamment qu'aucune pénalité ne soit prévue en cas de non-respect du marché hospitalier alors que les laboratoires s'engagent sur une durée. Ces problèmes ont un coût pour l'hôpital, en terme de temps puisqu'il faut rechercher une alternative, mais aussi en terme financier car le produit de remplacement sera plus cher et que le fabricant ne prendra pas à sa charge le différentiel.

Dominique DEBOURGES répond que lorsqu'un produit pour lequel le laboratoire est engagé dans le cadre d'un marché hospitalier est en rupture, il doit compenser l'écart de coût.

Pascale DUGAST suggère que ce soit au fabricant de gérer le remplacement de sa spécialité pour éviter que l'hôpital n'ait à gérer les effets collatéraux relatifs au changement de codification notamment.

Dominique DEBOURGES précise que c'est le laboratoire déficient qui assure la gestion de la rupture lorsque celle-ci entre dans le cadre des ruptures gérées par l'Agence. Elle ne peut pas apporter une réponse pour les autres types de ruptures. Elle souligne que les génériqueurs qui arrivent sur le marché peuvent conduire le laboratoire princeps à perdre ses parts de marché. Dans ce cas, lors de ruptures de stocks du générique, il ne sera plus possible de se retourner vers le laboratoire du princeps. Avoir un marché unique s'appuyant sur un seul laboratoire fait courir un risque.

Claude SICHEL estime qu'une partie des difficultés tient aussi à la mondialisation de la fabrication voire à la fabrication de spécialités dans des pays où le contrôle qualité est moindre (Chine et Inde). Les génériques prennent aussi des parts de marché importantes, ce qui explique que le laboratoire princeps diminue sa production et ne puisse plus remonter en puissance à la demande. Par exemple, il est arrivé que soient proposés des vaccins hexavalents en raison d'une pénurie de vaccins pentavalents en France.

Dominique DEBOURGES précise que les sites de production ne sont pas forcément situés en Chine ou en Inde mais aussi en Europe. La difficulté réside dans le fait que le fabricant s'appuie sur un seul site pour approvisionner l'ensemble des marchés. Par ailleurs, les pénuries de vaccins touchent tous les pays.

6 Questions diverses (information)

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 25.

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