

Secrétariat des commissions

Commission prévention des risques liés  
à l'utilisation des catégories de  
produits de santé

---

Compte-rendu de la séance n°1 du 25 avril 2013

---

## **PARTICIPANTS**

### **Membres de la commission présents :**

Noël AMOUROUX  
Joël ANCELLIN  
Benyounes BELHANINI  
Jean Louis BLACHE  
Serge BOARINI  
Yves CHANCERELLE  
Didier CUGY  
Armelle DELEVAY-RAMBOURG  
Catherine DUMARTIN  
Christine IMBERT  
Pierre KOUAM  
Amédée MULLER  
Marie WELSCH

### **Membres de la commission absents ou excusés :**

Marion BERTHON  
Vincent HARDIN  
Alain Claude ROUDOT

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

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et commissions (COCOM)  
Corinne CHARDAVOINE, Pôle COCOM, gestionnaire  
Patricia ESTRELLA, Pôle COCOM, gestionnaire  
Emilie NENOFF, Pôle COCOM, coordonnateur  
Magalie RODDE, Pôle COCOM, Coordonateur

**Intervenants de l'ANSM :**

François HEBERT, directeur général adjoint  
Alexandre GUILLAUD, DP-DMDPT  
Fabien LAVERGNE, DM-EVAL  
Carole Le SAULNIER, DAJR  
Dominique MASSET, DM-EVAL  
Catherine NOYAU, DP-DMTCOS  
Thierry SIRDEY, DP-DMDPT  
Nicolas THEVENET, DP-DMDPT  
Cécile VAUGELADE, DP-DMTCOS  
Samantha AKAKPO, DP-DMTCOS  
Laurence MATHERON, DP-DMTCOS  
Nathalie MARLIAC, DP-DMTCOS

**Autres participants**

Anne GRIFFON Rédacteur société Ubiquis  
Alex SKARBK Caméraman société Empreinte multimédia  
Robin ANTHONY Caméraman société Empreinte multimédia

## Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>PRESENTATION DE L'ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE DE L'AGENCE</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>Décisions de police sanitaire</b>	<b>5</b>
<b>1.2</b>	<b>Approches communautaires</b>	<b>5</b>
<b>1.3</b>	<b>Notion de médicament</b>	<b>6</b>
<b>1.4</b>	<b>L'encadrement des recherches biomédicales</b>	<b>6</b>
<b>1.5</b>	<b>Procédures d'AMM pour les médicaments à usage humain</b>	<b>7</b>
<b>1.6</b>	<b>Notion de dispositif médical</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>PRESENTATION ET ADOPTION DU REGLEMENT INTERIEUR</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>ELECTION DU PRESIDENT</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>ELECTION DU VICE-PRESIDENT</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTERET</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES</b>	<b>12</b>
<b>6.1</b>	<b>TOUTES CATEGORIES DE PRODUITS</b>	<b>12</b>
	<b>LES PHTALATES DANS LES CATEGORIES DE PRODUITS DE SANTE ET A FINALITE COSMETIQUE : ACTIONS MENEES PAR L'ANSM</b>	<b>12</b>
<b>6.2</b>	<b>DISPOSITIFS MEDICAUX</b>	<b>19</b>
	<b>MISE EN ŒUVRE DU CONTROLE QUALITE EN MAMMOGRAPHIE NUMERIQUE</b>	<b>19</b>
	<b>SUJET REPORTÉ</b>	

*Le quorum étant atteint, la séance est ouverte à 9 heures 40.*

François HEBERT souhaite la bienvenue à l'ensemble des membres de la commission de Prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé. Il excuse Dominique Maraninchi retenu à Dublin dans le cadre de la réunion des chefs d'Agence européens.

Le dispositif de recours à l'expertise externe a été totalement refondu. Il s'articule autour de quatre commissions qui possèdent chacune un périmètre clairement défini :

- la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé dont les missions seront plus spécifiquement liées à l'accès à l'Innovation et qui s'intéresse aux premières utilisations de nouveaux produits de santé à l'échelle nationale ;
- la commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé ;
- la commission des stupéfiants et psychotropes ;
- la commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégorie de produit.

Les deux premières commissions bénéfiques/risques sont complémentaires puisque elles s'intéressent à des étapes différentes du parcours des produits de santé. La commission des stupéfiants et psychotropes est une commission plus institutionnelle et plus classique au regard des missions confiées à l'Agence. Elle a notamment pour mission de donner des recommandations sur l'utilisation de ces substances sur le territoire national. Enfin, la commission prévention s'intéresse non pas à des produits de santé spécifiques mais à des problématiques plus transverses en matière d'analyse de risques. Il s'agira notamment de réfléchir à la pertinence de l'utilisation de telle ou telle substance dans des gammes de produits. A ce titre, les phtalates auxquels un point de l'ordre du jour est consacré sont un excellent exemple. La commission aura également à traiter des programmes de travail de l'ANSM. L'Agence a en effet engagé un vaste programme de réévaluation des anciennes molécules et des classes de dispositifs médicaux à risques conformément aux recommandations de la loi de décembre 2011. Un rapport a été produit au parlement qui cible cinq gammes de dispositifs médicaux sur lesquels l'ANSM entend avoir une action particulière. Un point d'avancement des travaux de l'Agence sera présenté à la commission lors d'une prochaine réunion qui permettra de présenter les actions qui peuvent être conduites dans ce domaine.

La commission prévention a vocation à éclairer le débat, sachant que la prise de décisions s'agissant de sujets complexes est difficile. C'est la raison pour laquelle les membres de la commission ne sont pas tous issus du domaine des sciences exactes.

La transparence est au cœur des nouvelles règles de fonctionnement de l'Agence. Les débats de la commission sont désormais enregistrés et filmés. Ils ont vocation à être rendus publics afin de faciliter la compréhension et l'appropriation des décisions prises par l'Agence. Des experts externes et internes pourront être entendus par la commission. Ils ne voteront évidemment pas les décisions prises par la commission mais pourront éclairer le débat, à la manière des *public hearings* américains.

L'enjeu des commissions est double. Il s'agit à la fois d'éclairer la décision de façon à ce qu'elle soit la plus fondée et la plus pertinente possible, mais aussi d'expliquer les raisons pour lesquelles elle est prise, notamment auprès des patients pour qui elle va avoir un impact. La création d'une commission prévention est un événement important de la vie de l'Agence. En effet, auparavant les sujets devaient être traités en interne ou dans le cadre de groupes de travail ciblés, la création de cette commission va accentuer la transparence de sujets très complexes.

La première partie de l'ordre du jour de cette réunion est administratif. Il convient en effet de lancer les travaux de la commission à travers l'adoption du règlement intérieur et de l'Election du président et du Vice-président de la commission. Le règlement intérieur est riche. Il insiste à la fois sur les notions de transparence et de confidentialité qui ne sont pas antagonistes. Si les débats ont vocation à être rendus publics, ils doivent rester confidentiels jusqu'à ce qu'intervienne la décision du Directeur général de l'Agence de façon à ce que celle-ci ne soit pas grevée. Il pourra également arriver que les données traitées au sein des commissions soient confidentielles à d'autres titres (secret commercial, industriel, secret médical, etc.) ainsi que le prévoient certaines dispositions du code pénal.

*Un tour de table est organisé qui permet à chaque membre de la commission de se présenter.*

Avant de quitter la séance, François HEBERT indique avoir peu de doute sur le fait que les débats de la commission seront parmi les travaux les plus suivis de l'Agence par les publics externes.

## **1 Présentation de l'environnement réglementaire de l'Agence**

Carole LE SAULNIER rappelle que l'ANSM est un Etablissement public administratif (EPA) dépendant du Ministère de la Santé, au même titre que l'Institut de veille sanitaire, l'Agence de biomédecine, l'Etablissement français du sang et l'Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Ses compétences sont parfois confondues avec celles de la Haute autorité de santé (HAS), organisme indépendant chargé d'évaluer l'utilité des actes, des prestations et des produits de santé remboursés après leur mise sur le marché, de mettre en œuvre la certification des établissements de santé et de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins. L'organisation sanitaire actuelle compte également l'Autorité de sûreté nucléaire, l'EPRUS, l'INPES et les ARS.

Les produits relevant de la compétence de l'ANSM sont les médicaments, les produits biologiques à effet thérapeutiques, les dispositifs médicaux et de diagnostic in vitro, les produits biocides, cosmétiques et de tatouage ainsi que les micro-organismes et les toxines. L'Agence exerce une mission de police allant des essais cliniques jusqu'à la surveillance de l'ensemble de ces produits. Elle dispose de ce fait d'un pouvoir d'évaluation des bénéfices et des risques liés à leur utilisation, d'un pouvoir de contrôle en laboratoires et d'un pouvoir d'inspection dans tous les lieux où ils se trouvent.

La démarche de l'ANSM est soutenue par la veille sanitaire, l'évaluation, la vigilance et le contrôle, et ce en toute transparence, notamment depuis la loi du 29 décembre 2011. Ses prises de position en matière de rapport bénéfice/risque sont en outre soumises à la contradiction des firmes.

Sur le plan de la gouvernance, l'ANSM a la spécificité d'être un EPA délégataire, son Directeur général ayant le pouvoir de prendre des décisions au nom de l'Etat. Son Ministre de tutelle dispose toutefois d'un pouvoir d'opposition lui permettant d'exiger la réévaluation d'un dossier. L'Agence est par ailleurs administrée par un pouvoir exécutif lui assurant un mode de gestion autonome.

### **1.1 Décisions de police sanitaire**

Concernant les produits non soumis à autorisation ou enregistrement, les principaux pouvoirs juridiques de l'ANSM sont la suspension et l'interdiction de mise sur le marché. Elle dispose également d'un pouvoir de retrait, de destruction et d'information, y compris par voie de presse.

Les produits soumis à autorisation ayant été mis sur le marché sans autorisation peuvent eux aussi faire l'objet d'une suspension, d'un retrait, d'une destruction ou de la diffusion de mises en garde. Lorsque ces mêmes produits ont reçu une autorisation, un enregistrement ou une certification préalable, les textes spécifiques de police sanitaire prévoient une possibilité de suspension ou de retrait de l'AMM.

### **1.2 Approches communautaires**

99,9 % des produits relevant de la compétence de l'ANSM sont d'origine communautaire. L'Agence est donc tenue de respecter le droit européen, fondé sur la libre circulation. Pour les médicaments et les produits biologiques, cette dernière est assurée par un principe d'harmonisation revenant à soumettre les produits à une autorisation préalable puis à encadrer leur processus de mise sur le marché par des essais cliniques avant leur délivrance. Cette démarche, élaborée par la Communauté européenne dans les années 1960, fait peser la responsabilité des mises sur le marché sur les autorités compétentes tout en générant des processus lents et rigides.

Un deuxième mode d'encadrement a donc été adopté pour les dispositifs médicaux ne requérant pas d'AMM. Avec cette « nouvelle approche », la responsabilité de la mise sur le marché repose non plus sur les

institutions mais sur les firmes, qui doivent désormais autocontrôler leurs produits afin d'obtenir le marquage CE en répondant à différentes exigences essentielles en termes de santé et de sécurité.

### 1.3 Notion de médicament

Le code de la santé publique donne la définition suivante : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [...].*

*Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. »*

Carole LE SAULNIER fait observer que les placebos faisant mention d'indications thérapeutiques ou les produits charlatanesques tombent sous le coup de cette définition. Elle explique par ailleurs que l'ANSM intervient à toutes les étapes du cycle de vie du médicament dans la mesure où elle favorise l'accès à l'innovation, délivre les autorisations de mise sur le marché et les visas de publicité puis assure une mission de surveillance. Les tâches de l'Agence relevant de la surveillance sont les suivantes :

- inspections sur site, contrôles en laboratoires, gestion des ruptures de stock ;
- vigilances, pharmaco-épidémiologie ;
- réévaluation du rapport bénéfice/risque notamment pour l'ensemble des produits dont l'AMM est antérieure à 2005.

L'Agence émet également des recommandations temporaires d'utilisation pour les produits déjà mis sur le marché. Elle s'efforce également d'anticiper les nouveaux enjeux scientifiques et réglementaires, notamment dans le cadre de l'examen des textes communautaires.

### 1.4 L'encadrement des recherches biomédicales

Les recherches interventionnelles sont désormais encadrées par la loi Jardé du 6 mars 2012 dont le décret d'application n'est toujours pas paru. Elles sont définies comme « les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ». Elles sont distinctes des recherches interventionnelles « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » et régies par le code de la santé publique.

Pour débiter un essai clinique, le promoteur doit soumettre une demande d'autorisation à l'ANSM et une demande d'avis au Comité de protection des personnes (CPP). L'essai ne peut débiter qu'avec l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP. L'ANSM se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes (article R. 1123-29 du code de la santé publique).

Pour les essais portant sur des médicaments chimiques, l'autorisation doit être délivrée dans un délai maximum de 60 jours à compter de la réception du dossier complet et sachant que le silence de l'Agence vaut acceptation. Pour les essais portant sur les médicaments mentionnés au 1 de l'annexe du règlement CE n° 726/2004 du 31 mars 2004 et qui ne disposent pas d'une AMM délivrée par la Communauté européenne (procédure centralisée), les promoteurs doivent obtenir une autorisation expresse dans un délai maximum de 60 jours à compter de la réception du dossier, le silence de l'ANSM ayant dans ce cas valeur de refus. Les règles sont similaires pour les essais portant sur des médicaments dont le principe actif contient des composants d'origine humaine ou animale ou dans la fabrication desquels entrent de tels

composants. Enfin, pour les essais portant sur des médicaments (de thérapie cellulaire, de thérapie cellulaire xénogénique, de thérapie génique ou comportant tout ou en partie des OGM), les promoteurs doivent obtenir l'autorisation expresse de l'Agence dans un délai maximum de 90 jours à compter de la réception du dossier, son silence valant refus.

L'avis du CPP porte quant à lui sur les éléments suivants :

- la protection des personnes ;
- les informations écrites à fournir et la procédure pour obtenir le consentement ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- les modalités de recrutement des participants ;
- les montants et modalités de rétribution des investigateurs.

Une fois la recherche autorisée, le CPP et l'Agence continuent d'intervenir *via* l'autorisation et l'avis des modifications substantielles de la recherche et le suivi des effets indésirables graves inattendus et des faits nouveaux concernant la sécurité des personnes. Les deux instances peuvent exiger la suspension, la modification ou l'interdiction du protocole de la recherche.

### **1.5 Procédures d'AMM pour les médicaments à usage humain**

Il existe quatre types de procédures d'AMM. Les trois premières, régies par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, sont de la responsabilité des Etats membres.

- la procédure nationale est retenue par les firmes souhaitant demander une AMM pour un seul produit et dans un seul Etat membre ;
- la procédure de reconnaissance mutuelle revient à solliciter une AMM dans un nouvel Etat membre après l'avoir déjà obtenue dans un Etat membre initial ;
- la procédure décentralisée consiste à demander simultanément une AMM dans plusieurs Etats membres.

En outre, la procédure centralisée, réalisée par la Commission européenne, est rendue obligatoire par le règlement n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 pour les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, les médicaments de thérapie innovante, certains médicaments à usage vétérinaire, les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et les médicaments désignés comme des médicaments orphelins.

Cette procédure peut également être retenue par les firmes pour les médicaments contenant une nouvelle substance active et les médicaments présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou dont la délivrance d'une autorisation présente, pour les patients ou du point de vue de la santé animale, un intérêt communautaire.

Pour chacune de ces procédures, les données versées doivent porter sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit soumis à AMM, avec un même niveau de détail. L'objectif commun aux quatre procédures est l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ce produit, à savoir « *l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques liés à son utilisation pour la santé du patient ou la santé publique mais également de tout risque d'effets indésirables sur l'environnement* ».

Les AMM sont valables cinq ans et renouvelables deux fois. La deuxième fois, elles obtiennent un caractère illimité. Lorsque les firmes ont recours à la procédure nationale, l'Etat membre a tout pouvoir de suspendre ou de modifier l'AMM. En revanche, en cas de procédure centralisée, les Etats membres ne disposent d'aucun pouvoir d'interdire le produit sur leur territoire. Ils peuvent seulement influencer sur ses conditions de prescription et de délivrance ou initier un arbitrage européen afin d'obtenir le retrait ou la modification de

l'AMM. Les firmes sont de ce fait davantage enclines à opter pour la procédure européenne. L'encadrement est similaire s'agissant des produits biologiques à effet thérapeutique.

## 1.6 Notion de dispositif médical

Le code de la santé publique donne la définition suivante : « On entend par *dispositif médical* tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

*Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs ».*

Cette définition très large comprend aussi bien les pansements que les scanners, les lits médicalisés ou les seringues. Comme les médicaments, les dispositifs médicaux ont une finalité médicale. Toutefois, leur action est exclusivement mécanique.

L'ANSM intervient à différentes étapes de la vie des dispositifs médicaux, à savoir :

- autorisation des essais cliniques ;
- délivrance du visa de publicité ;
- surveillance du marché ;
- matériovigilance et réactovigilance ;
- inspections sur site, contrôles en laboratoires ;
- réévaluation du rapport bénéfice/risque ;
- anticipation des nouveaux enjeux scientifiques et réglementaires.

Dans le cadre de la « nouvelle approche », les dispositifs médicaux doivent disposer d'un marquage CE, être en conformité avec certaines exigences essentielles et permettre une possibilité de référence à des normes européennes et de mise en œuvre d'une clause de sauvegarde. Un Etat membre ayant démontré la dangerosité avérée d'un produit peut donc interdire sa mise sur le marché sur son territoire. En outre, le marquage CE repose sur une présomption de conformité aux exigences essentielles de la directive dont dépend le produit. Il est apposé par le fabricant dans le cadre d'une autocertification pour les dispositifs médicaux de classe 1. Il peut également être soumis à l'obtention préalable d'une attestation de conformité délivrée par un organisme notifié, par exemple le G-MED pour la France.

Joël ANCELLIN note que la définition du médicament fait directement référence aux produits vétérinaires. Il demande s'il s'agit de tenir compte du risque que les produits vétérinaires finissent par se trouver dans la chaîne alimentaire ou s'il s'agit de réglementer la pratique vétérinaire au même titre que la pratique médicale.

Carole LE SAULNIER confirme que la définition est commune aux produits à usage humain et vétérinaire, les problématiques étant similaires sur le plan juridique, notamment en termes de monopole pharmaceutique.

Jean-Louis BLACHE demande comment s'opère la navette entre décision de police de l'ANSM et avis des commissions.

David MORELLE rappelle que l'avis des commissions est consultatif. Il constitue par conséquent un élément de la prise de décision du directeur général, laquelle est présentée aux membres de la commission *a posteriori*.

## 2 Présentation et adoption du règlement intérieur

David MORELLE indique que la commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégorie de produit est créée auprès du directeur général de l'ANSM, après délibération du conseil d'administration et avis du conseil scientifique, pour une durée de six ans. Ses membres sont nommés par décision du directeur général de l'ANSM, après une procédure d'appel à candidatures, pour une durée de 3 ans renouvelable une fois. Le président et le vice-président sont élus parmi les membres et par les membres eux-mêmes. Ils siègent et participent aux débats et aux votes. Le rôle du président est de :

- diriger la réunion, veiller au respect du règlement intérieur, assurer la bonne tenue des débats, faire circuler la parole ;
- veiller au respect des règles de gestion des conflits d'intérêt ;
- formuler les propositions, organiser le vote, s'assurer de la bonne compréhension par les membres des avis rendus ;
- relire et signer le compte-rendu de séance.

En cas d'absence ou d'empêchement, le président est remplacé par le vice-président qui dispose, dans ce cas, de toutes les prérogatives du président. En cas d'absence ou d'empêchement du président et du vice-président, un président de séance est désigné par le directeur général de l'ANSM ou son représentant.

L'ordre du jour est établi par le secrétariat de la commission, en concertation avec les directions opérationnelles et la direction générale de l'ANSM. L'un des membres peut proposer l'inscription d'un sujet à l'ordre du jour d'une séance de la commission, cette inscription ne pouvant être faite qu'avec l'accord préalable de l'ANSM. Dans ce cas, le membre adresse à l'ANSM, quinze jours avant la date de la réunion, le sujet qu'il souhaite voir inscrit à l'ordre du jour.

Sauf urgence, les membres reçoivent l'ordre du jour et les documents nécessaires à l'examen des sujets qui y sont inscrits, dans la mesure du possible dix jours avant la date de la séance, et au plus tard cinq jours avant. L'envoi de l'ordre du jour et des documents relatifs aux points inscrits à l'ordre du jour est réalisé par voie électronique et/ou par une mise en ligne sur la plateforme extranet de l'ANSM, ou à défaut par courrier. L'ordre du jour est rendu public au plus tard la veille de la tenue de la séance de la commission sur le site Internet de l'ANSM.

Le quorum est atteint lorsque la moitié des membres en exercice est présente. En cas d'absence de quorum, l'ordre du jour est reporté à la séance suivante ou à une séance extraordinaire, sans condition de quorum.

Les séances de la commission seront filmées et enregistrées dans leur intégralité. Toutefois, seule une partie des débats fera l'objet d'une diffusion sur le site Internet de l'ANSM. Les membres de la commission signent en début de mandat un formulaire d'autorisation de cession de droit à l'image à titre gracieux valable pour une durée de 10 ans. Les personnes autres que les membres présentes lors de la commission signent en début de séance un formulaire d'autorisation de cession de droit à l'image à titre gracieux valable pour ladite séance et pour une durée de 10 ans à compter de la signature de la présente autorisation.

Assisteront aux séances de la commission ses membres et le secrétariat de l'Agence. Les dossiers pourront en outre être présentés par des personnes internes à l'ANSM ou des experts externes, qui ne prendront pas part au vote. David MORELLE ajoute que les membres de la commission ne devront pas contacter directement le demandeur ou la partie concernée par le dossier ni répondre à leurs sollicitations.

Après clôture des débats, le président formulera, s'il y a lieu, les propositions sur lesquelles il s'agira de délibérer. Pour chaque dossier, l'avis sera adopté après constat d'un consensus par le président ou à l'issue d'un vote. En cas d'adoption par consensus, c'est-à-dire en l'absence de toute opposition ou objection sur le dossier évoqué, le compte rendu de séance mentionnera que la délibération a été prise à l'unanimité.

En cas de vote, celui-ci aura lieu à main levée sauf si l'un des membres demande qu'il ait lieu à bulletin secret. Le résultat des votes sera acquis à la majorité des voix des membres présents. En cas de partage égal des voix, celle du président sera prépondérante. Les avis seront réputés adoptés dès qu'ils seront émis par la commission. Ils seront signés par le président.

Les résultats et les explications des votes, y compris les opinions minoritaires le cas échéant, seront consignés dans le compte rendu de réunion, sans mention de position individuelle de chaque membre sauf sur demande expresse d'un des membres votants. Cette disposition vise à protéger les membres de la commission de toute pression ultérieure.

Le compte-rendu de chaque séance de la commission sera rédigé par le secrétariat de la commission, avec la collaboration des autres directions concernées. Signé par le président de la commission, il sera mis en ligne sur le site Internet de l'Agence après la suppression des données relevant du secret médical ainsi que celles relevant du secret industriel et commercial.

Lors de leur prise de fonction, les membres de la commission ont d'ores et déjà dû établir une déclaration publique d'intérêts (DPI) listant les liens remontant à cinq ans. Elle devra être actualisée au moins une fois par an et sans délai lorsque de nouveaux liens seront noués ou en cas de modification des liens antérieurement déclarés. Il sera de la responsabilité des membres de déclarer spontanément à tout moment tout conflit d'intérêts les concernant.

Le service de déontologie de l'Agence a établi une gradation des conflits d'intérêts. Pour un conflit de niveau zéro, le membre peut assister à l'examen du point à l'ordre du jour. Au niveau un, il doit quitter momentanément la séance. Enfin, le niveau deux recouvre les conflits d'intérêts incompatibles avec son statut de membre de la commission.

La communication sur les dossiers traités par la commission est de la responsabilité de l'ANSM. Les membres contactés par un journaliste doivent de ce fait le renvoyer au service de communication de l'Agence. En outre, les revendications du titre d'expert ou de membre d'une instance de l'ANSM à des fins commerciales ne sont pas autorisées.

Les membres des instances et experts extérieurs qui s'exprimeront, même à titre personnel, lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle, sur des produits à finalité sanitaire ou cosmétique, devront faire connaître au public leurs liens éventuels avec les entreprises les produisant ou les exploitant, et avec les organismes de conseil intervenant dans leur fabrication ou leur commercialisation.

Les déclarations publiques d'intérêts, le *curriculum vitae* détaillé et les publications scientifiques des membres de la commission seront publiés sur le site internet de l'ANSM. David MORELLE invite donc ces derniers à vérifier que les publications qui leur ont été attribuées ne relèvent pas d'une confusion avec un homonyme. Il ajoute que l'article 14 du règlement intérieur va subir quelques modifications qui leur seront présentées lors de la prochaine séance de la commission.

Carole LE SAULNIER informe les membres de la commission qu'une référence à la loi sur la protection des lanceurs d'alerte sera notamment introduite à l'article 14 du règlement intérieur.

Pierre KOUAM s'interroge sur l'opportunité de rendre public les ordres du jour des commissions.

David MORELLE répond que le but est d'informer les administrés des sujets portés à l'ordre du jour de chaque commission, dans une logique de transparence. Il s'agit en outre d'une disposition légale. Les ordres du jour seront rendus publics la veille de la séance.

Serge BOARINI souhaiterait que soit institué le principe d'une présidence tournante. Un président de commission assurerait la constance, la pérennité et la fédération des travaux de la commission tandis qu'à chaque séance un tirage au sort permettrait de désigner un président chargé d'animer les débats le temps de la réunion. Par ailleurs, il lui paraîtrait opportun que les avis soient rendus non pas par vote mais par recherche de consensus. Enfin, en ce qui concerne la capture, la diffusion et la conservation des images, il s'interroge sur les problématiques du montage et sur le choix des images diffusés.

David MORELLE répond que l'ANSM n'a pas choisi le principe d'une présidence tournante dans la mesure où le président et le vice-président sont des interlocuteurs privilégiés de l'ANSM et jouent un rôle important dans la préparation de chaque séance. Par ailleurs, il met en avant le fait que le vote n'empêche pas le consensus mais laisse au contraire à chaque membre la possibilité d'exprimer son avis en conscience et de façon indépendante. Cette modalité d'expression est en outre fixée par le décret. Enfin, le choix des sujets diffusés est laissé à l'appréciation du directeur général. Au montage, ne sont coupés que les propos relevant du secret des délibérations. Il convient en outre de noter que le compte rendu est une synthèse des débats qui ne négligera pas les opinions minoritaires émises.

Serge BOARINI tient à préciser que le président « tournant » n'aurait pas d'autres rôles que d'animer les débats. Par ailleurs, il souligne son sentiment que le vote, lorsqu'il est exprimé à main levée, n'est pas nécessairement l'expression d'une liberté d'opinion. Il précise que le consensus peut être défini comme les points constants, cohérents et rationnels sur lesquels s'accorde la commission, ses membres ayant la possibilité de faire porter au compte rendu les points de désaccord.

Jean-Louis BLACHE souhaite savoir si les membres de la commission sont consultés sur le choix des extraits mis en ligne.

David MORELLE répond qu'il revient au Directeur général de choisir et de valider les extraits mis en ligne.

Carole LE SAULNIER précise que la vidéo est considérée comme un document administratif qui peut être transmis dans son intégralité à tout administré qui en fait la demande, occultation faite des secrets protégés par la loi.

Jean-Louis BLACHE demande s'il est envisageable que les membres de la commission adoptent les extraits mis en ligne de la même façon qu'ils adoptent le compte-rendu de la réunion.

David MORELLE fait une différence entre le compte rendu de la réunion et la vidéo. Le premier est une synthèse des débats faisant l'objet d'un travail d'écriture et de reformulation tandis que le second est une stricte captation de la séance.

Amédée MULLER demande des précisions sur le fait que les membres d'une commission ne doivent pas révéler leur appartenance à celle-ci.

David MORELLE répond qu'il est tout à fait possible de révéler son appartenance à une commission mais il convient en revanche de ne pas s'exprimer au nom de cette dernière.

*Aucun membre de la commission ne demandant que le vote soit réalisé à bulletin secret, il se déroule à main levée. Le projet de règlement intérieur est adopté à l'unanimité sous réserve de la modification ultérieure de l'article 14.*

### **3 Election du président**

David MORELLE indique que Joël Ancellin et Jean-Louis Blache sont candidats à la présidence de la commission. Il propose d'entendre leur profession de foi respective.

Joël ANCELLIN souligne son intérêt pour les dispositifs médicaux et les questions de sécurité sanitaire. Il serait heureux de pouvoir faire profiter les membres de la commission de l'expérience qu'il a pu acquérir au cours de ses différentes expériences professionnelles.

Jean-Louis BLACHE indique qu'à 63 ans, il possède une expérience professionnelle de terrain en tant qu'anesthésiste-réanimateur. Il précise travailler depuis bientôt trente ans dans un centre de lutte contre le cancer. En tant que coordinateur des risques et responsable de la sécurité, il est habitué à émettre des avis sur la gestion des risques et possède une certaine pratique des réunions. Son parcours lui a en outre permis de développer une pratique de l'écoute pluri-professionnelle. En tant que chef de département, il est habitué à la recherche de consensus.

*Il est procédé à l'élection du Président à bulletin secret. Messieurs Joël Ancellin et Jean-Louis Blache recueillent chacun 6 voix en leur faveur. Un vote blanc est recensé. Un second tour est par conséquent organisé.*

*Une nouvelle élection à bulletin secret est organisée. Monsieur Joël Ancellin est élu par 8 voix contre 5 pour Monsieur Jean-Louis Blache.*

#### **4 Election du vice-président**

Didier CUGY indique être candidat au poste de vice-président faute d'avoir l'expérience des réunions des candidats à la présidence de la commission. Il représente la médecine libérale, c'est-à-dire la médecine de terrain qui est soumise à toutes les difficultés de la prescription et du suivi des traitements. Il espère pouvoir être utile à la bonne marche de la commission.

*Il est procédé à l'élection du vice-président à bulletin secret. Didier CUGY est élu par 12 voix favorable. Un vote blanc est recensé.*

*David MORELLE invite le président et le vice-président nouvellement élus à le rejoindre pour désormais présider la séance.*

#### **5 Annonce des conflits d'intérêt**

*Aucun conflit d'intérêt n'est exprimé.*

#### **6 Dossiers thématiques**

##### **6.1 Toutes catégories de produits**

###### **Les phtalates dans les catégories de produits de santé et à finalité cosmétique : actions menées par l'ANSM**

Un évaluateur ANSM rappelle que les phtalates ou esters phtaliques constituent une large famille de produits chimiques obtenus par estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. Ils sont utilisés comme plastifiants du polychlorure de vinyle (PVC) auquel ils confèrent toute la flexibilité voulue et facilitent sa mise en forme ; cet usage représente environ 90% de leurs débouchés. Selon l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), les phtalates sont produits à quelques 3 millions de tonnes par an et sont présents à différents niveaux de notre environnement quotidien, dans les aliments notamment suite à leur migration depuis les emballages et dans les produits de santé. Ils font l'objet d'une attention particulière de la communauté scientifique, des agences réglementaires, et du grand public depuis les deux dernières décennies en raison de leurs effets endocriniens potentiels. Certains sont d'ailleurs classés comme substances reprotoxiques 1B, c'est-à-dire à considérer comme reprotoxique pour l'espèce humaine, par le règlement européen 1272/2008 du 16/12/08 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

Cinq phtalates sont utilisés comme excipient dans les spécialités pharmaceutiques :

- le phtalate de dybutyle ;
- le phtalate de diéthyle ;
- l'acétate phtalate de polyvinyle ;
- le phtalate d'hypromellose ;
- l'acétate phtalate de cellulose.

L'Agence Européenne du Médicament considère l'utilisation d'un excipient présentant un risque, notamment les excipients CMR2 dans les médicaments à usage humain comme acceptable à condition qu'il n'existe pas de substituant présentant un risque moindre ou que les effets toxiques mis en évidence chez l'animal

n'ait pas de pertinence pour l'homme ou qu'enfin la balance bénéfice/risque du produit supplante les risques potentiels.

Une réflexion est en cours au niveau européen sur l'utilisation des phtalates dans les médicaments à usage humain. Un rapport est discuté le matin même au CHMP et sera publié sur le site de l'Agence européenne pour consultation publique, pendant une période de trois mois.

Les phtalates sont également largement utilisés dans les dispositifs médicaux, réglementés par la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE. Le choix des matériaux et substances doit se faire dans le respect des exigences essentielles. Une attention particulière doit être portée aux substances cancérogènes, mutagènes ou toxique pour la reproduction. L'évaluation du rapport bénéfice/risque doit notamment prendre en compte les propriétés techniques et fonctionnelles ainsi que les aspects de toxicité.

Les phtalates sont d'ailleurs la seule famille de substances chimiques citée dans la directive. Sont concernés les phtalates classés CMR de catégorie 1A ou 1B selon le règlement 1272/2008 ainsi que les dispositifs médicaux destinés à administrer dans l'organisme et/ou retirer de l'organisme des médicaments, liquides biologiques ou autres substances ou des dispositifs médicaux destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances. Deux types d'exigences sont fixés :

- une obligation d'étiquetage ;
- pour les populations à risques (enfants, femmes enceintes ou allaitant), la justification spécifique de l'utilisation et une information sur le risque résiduel et les mesures de précaution appropriées.

Un projet de règlement européen est en cours qui va étendre ces dispositions à tous les dispositifs médicaux qu'ils soient invasifs ou non. Un seuil va être fixé à 0,1 % de la masse de la matière plastique. En France, la loi 2012-1442 du 24 décembre 2012 interdit l'utilisation de tubulures contenant du DEHP dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2015.

L'utilisation des phtalates dans les cosmétiques est régie par le règlement cosmétique 1223/2009/CE. Les phtalates de catégorie CMR 1B sont interdits. Les limites de traces sont fixées à 100 ppm par le CSSC dans l'hypothèse de relargage. Pour les phtalates non réglementés, le responsable de la mise sur le marché doit faire la démonstration de l'absence de risque pour la santé des concentrations utilisées.

9 spécialités pharmaceutiques contiennent du phtalate de dibutyle (DBP), pour lequel une valeur toxicologique de référence (VTR) de 0,01 mg/kg/jour a été déterminée. Le DBP est un composé classé reprotoxique de catégorie 1B pour lequel des solutions de substitution existent. Ces spécialités pharmaceutiques devraient donc être reformulées afin de supprimer le DBP entrant dans leur composition.

64 spécialités pharmaceutiques contiennent du phtalate de diéthyle (DEP), composé pour lequel une VTR de 4 mg/kg/jour a été déterminée. Une seule spécialité induit un apport journalier en DEP supérieur à la VTR retenue et est donc susceptible de présenter un risque pour la santé des patients. Cette spécialité devrait donc être reformulée de sorte à réduire l'exposition des patients au DEP à une quantité inférieure à la VTR de 4 mg/kg/jour, voire à supprimer le DEP de la formulation.

Concernant les médicaments en prescription médicale facultative, il est proposé de suivre les recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA), à savoir de requérir leur reformulation pour en supprimer le DEP dans la mesure où l'exposition des patients est moins encadrée.

La quantité de DEP entrant dans la formulation de 6 spécialités n'est pas connue. Afin de finaliser l'évaluation de risque, il est proposé de contacter les laboratoires titulaires des AMM des spécialités concernées pour qu'ils fournissent les données manquantes.

3 spécialités pharmaceutiques contiennent de l'acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), composé pour lequel une VTR de 2 mg/kg/jour a été déterminée. Cependant, la quantité de PVAP entrant dans leur formulation n'est pas connue. Afin de finaliser l'évaluation de risque, il est proposé de contacter les laboratoires titulaires des AMM des spécialités concernées pour qu'ils fournissent les données manquantes.

Comme indiqué par l'EMA, les données actuellement disponibles n'indiquent pas que la présence de phtalate d'hypermellose (HPMCP) ou de d'acétate phtalate de cellulose (CAP) dans les médicaments à

usage humain constitue un risque potentiel pour la santé. De ce fait, ces excipients peuvent être utilisés en quantités présentes dans les médicaments déjà autorisés. Néanmoins, la quantité de CAP entrant dans la formulation de 6 spécialités n'est pas connue. Afin de finaliser l'estimation de l'exposition induite à ce phtalate par le biais des médicaments autorisés en France, il est proposé de contacter les laboratoires titulaires des AMM des spécialités concernées pour qu'ils fournissent les données manquantes.

Il existe d'autres phtalates pour lesquels une évaluation du risque est en cours. Cette dernière est basée sur une étape de caractérisation du danger réalisée à partir des données disponibles dans la littérature et sur une évaluation de l'exposition à ces phtalates par le biais des produits de santé concernés est en cours. A ce jour, les données de toxicologie colligées pour certains phtalates ne montrent pas de risque toxicologique particulier.

Les évolutions réglementaires tendent à restreindre l'utilisation de certains phtalates dans les dispositifs médicaux (DM). Dans ce cadre, la loi n°2012-1442 a prévu la remise d'un rapport par le gouvernement au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens. Il est en particulier attendu l'étude de l'opportunité d'interdire l'usage du phtalate de bis (2-éthylhexyle) (DEHP) et de deux autres phtalates CMR de catégorie 1B (DBP et phtalate de benzyle et de butyle, BBP) dans l'ensemble des dispositifs médicaux au regard des matériaux de substitution disponibles et de leur innocuité. Ainsi, le sujet des solutions alternatives est prégnant, mais leur utilisation doit être évaluée du point de vue toxicologique aussi bien que du point de vue des propriétés techniques et fonctionnelles conférées au dispositif ; des changements de matière pouvant se faire au détriment de la performance intrinsèque du dispositif lui-même. Au regard des solutions de substitution du DEHP dans les DM en PVC plastifié actuellement proposées et mises sur le marché par les industriels, des travaux ont d'ores et déjà été engagés :

- les données disponibles sur les plastifiants de substitution étant incomplètes, notamment les études de migration et les données d'exposition et de toxicité humaine, l'ANSM a retenu un projet de recherche dans le cadre de l'appel à projet 2012 (l'étude ARMED, lancée début janvier 2013, a ainsi pour objectif une évaluation du risque inhérent à la migration des plastifiants intégrés dans les DM stériles en PVC et une hiérarchisation de ce risque pour les plastifiants étudiés, les résultats de ces travaux étant prévus pour fin 2015) ;
- un contrôle du marché de dispositifs médicaux, visant à rechercher et à doser plusieurs phtalates dont le DEHP et les autres phtalates CMR, a été réalisé en 2012 (Ce contrôle ciblait les dispositifs pour lesquels les fabricants revendiquent l'absence de phtalate en général ou l'absence de DEHP, en privilégiant certaines situations comme l'hémodialyse, la nutrition entérale et la perfusion, les DM ainsi sélectionnés (lignes à sang, tubulures et sondes de nutrition, perfuseurs, prolongateurs) sont des dispositifs en PVC comprenant des plastifiants de substitution au DEHP comme par exemple le TOTM, le DINCH, le DEHA, le DEHT, le DINP).

Un retour va prochainement être fait aux industriels concernés sur les analyses de leur dispositif. L'accent ayant porté principalement sur le DEHP ces dernières années, des investigations étendues à certains autres phtalates sont envisageables, notamment par une approche des industriels afin de lister, dans un premier temps, les phtalates actuellement utilisés dans les dispositifs médicaux. Une collaboration est prévue avec l'ANSES concernant l'expertise sur les perturbateurs endocriniens dont certains phtalates dans des objets de consommation. L'ANSM apportera son concours pour ce qui concerne les dispositifs médicaux et produits cosmétiques.

Pour les médicaments, les questions posées à la commission sont les suivantes:

- la commission a-t-elle des commentaires sur le plan d'action proposé relatif à la présence de phtalates dans les médicaments ?
- concernant la reformulation des spécialités pharmaceutiques, il est proposé aux laboratoires de la réaliser sous un délai moyen de 18 mois qui pourra être revu au cas par cas si besoin. Durant cette période transitoire, quel type d'information semble-t-elle la plus adéquate pour protéger les populations à risque (femmes enceintes et allaitantes, enfants) ?
- concernant les médicaments en prescription médicale facultative, l'EMA recommande que ceux d'entre eux contenant du DBP, du DEP, ou du PVAP soient reformulés au motif qu'il existe des alternatives avec un meilleur profil de sécurité dans le cadre d'une utilisation moins encadrée. Durant la période

transitoire nécessaire à la reformulation, une information est-elle nécessaire ? Si oui, sous quelle forme ?

Il est en outre demandé à la commission si elle a des commentaires à faire sur le plan d'action proposé relatif à la présence de phtalates dans les dispositifs médicaux et produits cosmétiques.

Joël ANCELLIN souligne la complexité du sujet. Il s'étonne que, dans certaines spécialités, il ne soit pas possible de déterminer la quantité de phtalates présente.

Un évaluateur ANSM répond que les quantités de substances actives d'une spécialité ainsi que celles des principaux excipients sont parfaitement définies. Les excipients constituant les enrobages, les colorants ne font en revanche pas forcément l'objet d'une information. Il est prévu de se retourner vers les fabricants pour obtenir des données complémentaires concernant la composition.

Yves CHANCERELLE indique qu'il est précisé dans le document soumis à la commission que 22 spécialités génériques contiennent du DEP alors que les princeps équivalents n'en contiennent pas. Il demande s'il est possible d'obliger les laboratoires à fabriquer des génériques d'une qualité identique à celle des médicaments princeps, c'est-à-dire à leur interdire l'utilisation du DEP.

Un évaluateur ANSM partage cette préoccupation. Il souligne qu'en interne la Direction des médicaments génériques va être invitée à faire preuve de vigilance au moment de l'autorisation de ces produits, dans la mesure où il existe des alternatives à l'utilisation du DEP.

Yves CHANCERELLE précise que sa seconde question concerne le contrôle des dispositifs médicaux. Dans 70 % des cas, des quantités de phtalates supérieures à 100 ppm sont recensées alors que les fabricants revendiquent leur absence. Est-il possible de connaître l'origine des phtalates identifiés ?

Cécile VAUGELADE répond que les industriels achètent des matières premières à des fournisseurs industriels. Il convient par conséquent qu'ils fassent preuve de vigilance, voire qu'ils mettent en place un certain nombre de contrôles. Par ailleurs, elle indique les discussions en cours afin de déterminer si la mention « sans phtalate » indique l'absence totale de phtalate ou tolère la présence de trace.

Marie WELSCH formule l'hypothèse qu'un patient puisse refuser un générique au motif qu'il contient des phtalates et préfère le princeps qui n'en a pas.

Un évaluateur ANSM répond que dans la mesure où certains excipients sont susceptibles de constituer un risque pour la santé publique, il est envisagé que la recommandation du Conseil de l'Europe sur les excipients notoires fasse mention de la présence de phtalates sur l'emballage et l'étiquetage. Ce point devrait cependant resté marginal dans la mesure où il va être recommandé la substitution de ces produits.

Didier CUGY indique qu'un délai de dix-huit mois pour exiger la substitution lui paraît un peu court s'agissant des spécialités à libération prolongée. Par ailleurs, il convient de noter que les patients, pour bénéficier du tiers payant, doivent accepter le principe de substitution. Peut-être faudrait-il demander à l'Assurance Maladie que la substitution ne soit pas exigée pour les génériques contenant des phtalates. La situation est toutefois très problématique en termes de communication.

Amédée MULLER confirme que le fait de communiquer sur le fait que les génériques sont différents des princeps et contiennent des phtalates équivaut à les interdire. Se pose par conséquent un problème de légalité de l'interdiction.

Un évaluateur ANSM répond que la proposition n'est pas une interdiction à proprement parler, mais un processus de substitution sans changer les caractéristiques de bioéquivalence. La question est quel message doit-on donner durant la période transitoire. La position de l'agence européenne est très transparente sur le fait que l'utilisation de certains phtalates présente un danger. Pour autant, il est recommandé aux patients de ne pas arrêter leur traitement puisque le risque n'est pas immédiat.

Serge BOARINI met en avant le fait qu'il ne s'agit pas uniquement d'un problème de communication mais également d'un problème juridique puisque le fabricant de générique a une autorisation et qu'il est par ailleurs recommandé la substitution du princeps par les génériques.

Un évaluateur ANSM souligne l'importance de ne pas confondre les notions de danger et risque. En effet, les phtalates, s'ils sont présents dans certains médicaments génériques, le sont pour la plupart à des quantités inférieures aux seuils fixés.

Un évaluateur ANSM précise que seules 7 ou 8 spécialités présentent un risque, c'est-à-dire que leur teneur en phtalates dépasse les valeurs recommandées.

Noël AMOUROUX approuve la différence entre la notion de danger et le risque. Il lui paraît important de faire preuve de vigilance en matière de communication en ne laissant pas croire que toutes les spécialités présentent un risque. Il indique son accord pour considérer le délai de 18 mois un peu court pour la reformulation de certaines formes pharmaceutiques de médicaments notamment à libération prolongée.

Benyounes BELHANINI précise qu'en plus de la quantité contenue dans chaque médicament, intervient également la notion de fréquence et de la durée de traitement. Il demande par ailleurs concernant les dispositifs des précisions sur les modalités d'action selon lesquelles s'opère le largage des phtalates dans les produits.

Un évaluateur ANSM répond que les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont définies pour une utilisation chronique, c'est à dire durant toute la vie, en prévoyant les cas les plus défavorables.

Un évaluateur ANSM répond que le relargage de matières plastiques dépend de plusieurs facteurs. Les composés lipophiles vont notamment faciliter l'extraction des phtalates de la matrice plastique. C'est la raison pour laquelle le stockage d'huiles dans des récipients en PVC est désormais interdit.

Jean-Louis BLACHE met en avant le fait que beaucoup d'incertitudes demeurent concernant les effets des perturbateurs endocriniens. C'est la raison pour laquelle il lui paraît très important de cibler l'information sur la population des femmes enceintes. L'information est nécessaire mais ces modalités semblent difficiles à définir. Il se demande s'il est possible de mettre en place un dispositif d'étiquetage dans un délai de dix-huit mois. L'information aux gynécologues-obstétriciens et aux pédiatres semblent importante mais également complexe. Il note que la majorité des médicaments cités sont des médicaments symptomatiques et que la problématique est évidemment différente pour ces médicaments uniquement symptomatiques au regard par exemple du valproate chez des épileptiques parfaitement équilibrés. Ne rien faire dans la période de 18 mois pour des médicaments symptomatiques semble difficile à accepter mais trop élargir la communication risque de noyer l'information.

Un évaluateur ANSM confirme que le délai de mise en œuvre d'une procédure de demande de modification d'étiquetage est d'environ 18 à 24 mois.

Marie WELSCH remarque que les phtalates sont présents partout et pas uniquement dans les produits de santé et qu'il est tout à fait concevable d'imaginer des périodes de la vie plus sensibles comme la grossesse, l'enfance. Elle demande confirmation que, pour l'heure, les phtalates ne sont pas considérés comme des excipients à effets notoires.

Un évaluateur ANSM confirme que leur classement comme excipients à effets notoires ne devrait pas intervenir avant un ou deux ans.

Marie WELSCH demande si c'est vraiment le médicament qui est le plus grand apport de phtalates.

Un évaluateur ANSM répond que probablement pas.

Jean-Louis BLACHE souligne les effets dévastateurs d'une communication élargie sur la présence de phtalates dans certains génériques. Il s'inquiète d'un effet boomerang sur l'ensemble des génériques. Il pense qu'il est nécessaire d'avoir une position ferme sur l'interdiction, sur le délai mais si ce n'est pas très grave à court terme, le problème de l'information demeure.

Marie WELSCH pense qu'il vaut mieux informer.

Serge BOARINI estime qu'il faut donner l'information aux patients en leur indiquant les moyens de remplacement lorsqu'ils existent et qu'il faut prendre également en compte les personnes qui manipulent et fabriquent ces produits.

Un évaluateur ANSM indique qu'il s'agit des missions de l'ANSES et que le risque pour les travailleurs dans l'industrie du médicament semble plutôt réduit.

Benyounes BELHANINI demande si des décisions ont été prises dans les pays où le recours aux génériques est massif.

Un évaluateur ANSM répond que dans les pays nordiques, il n'y a pratiquement pas de médicaments contenant des phtalates supérieur au seuil sur le marché.

Jean-Louis BLACHE demande s'il est envisageable d'avoir une action spécifique concernant la formulation THERALENE comprimés qui pourrait être remplacé par sa version sirop, au moins en pédiatrie.

Un évaluateur ANSM répond que la problématique est identique pour le MAGNESPASMYL

Pierre KOUAM demande si une étude a été lancée qui prendrait en compte les propriétés techniques et fonctionnelles des produits. Par ailleurs, il lui semble très important qu'un consensus soit recherché au sein des Etats membres concernant les seuils d'utilisation.

Cécile VAUGELADE confirme que des études sont menées par des industriels dans le but de développer de nouveaux produits présentant des composants alternatifs. Elle ajoute que la réflexion sur les seuils d'utilisation est discutée dans le cadre du projet de révision des directives européennes. Le projet prévoit éventuellement d'élargir le champ des dispositifs médicaux concernés.

Serge BOARINI s'interroge sur le rôle spécifique de chaque médicament au regard de l'utilisation cumulée de plusieurs et par ailleurs sur le principe consistant à demander au responsable de la mise sur le marché d'apporter la preuve que les concentrations utilisées sont sans risque. Il se demande d'une part si les industriels ont les moyens de fournir cette preuve et si ce n'est pas faire une trop grande confiance aux industriels que de leur demander de la fournir.

Didier CUGY ajoute qu'il faut prendre en compte les associations de médicaments, il y a en effet plusieurs spécialités dans une prescription. Dans ce cas, les quantités de phtalates contenus dans les excipients se cumulent. Sur ce point, il faudrait envisager de réduire la taille des ordonnances et de contrôler tout particulièrement les associations de produits prescrites aux enfants.

Benyounes BELHANINI indique qu'il ne faut pas uniquement se contenter de calculer la dose cumulée avec plusieurs médicaments mais ajouter également les phtalates contenus dans les dispositifs médicaux et l'alimentation.

Didier CUGY ajoute qu'il faut prendre en compte les doses de phtalates auquel un patient est exposé avant de prescrire dans un contexte donné.

Jean-Louis BLACHE demande des précisions sur le type de tubulure concerné par l'interdiction d'utilisation en néonatalogie.

Cécile VAUGELADE indique être consciente que cette mesure parlementaire devra être accompagnée d'un certain nombre de précisions, notamment à la lumière des évolutions de la réglementation européenne.

Un évaluateur ANSM indique que la problématique des « effets cocktails » fait actuellement débat au sein de la communauté scientifique. Il n'y a pas à ce jour d'étude qui mesure précisément l'exposition.

Joël ANCELLIN propose de procéder au vote des différents avis. Concernant les médicaments, il rappelle que la commission est sollicitée pour émettre des commentaires sur le plan d'actions proposé relatif à la présence de phtalates dans les médicaments.

Benyounes BELHANINI souhaite savoir si les questions concernent uniquement les médicaments présentant un seuil de phtalates supérieur à la VTR ou tous les médicaments contenant des phtalates.

Un évaluateur ANSM indique que le plan concerne tous les médicaments :

- les médicaments qui présentent une quantité de phtalates au dessus du seuil pour lesquels il va falloir agir assez rapidement,
- les médicaments disponibles en PMF qui présentent une quantité de phtalates en dessous du seuil donc pour lesquels il existe des alternatives, faut-il les substituer ?
- les médicaments pour lesquels il manque de l'information, l'Agence se propose de demander des informations aux fabricants,
- les médicaments pour lesquels une substitution va s'opérer, faut-il prévoir une information transitoire, notamment pour les populations cibles (femmes enceintes, enfants) ? Le cas échéant sous quelle forme ?

Jean-Louis BLACHE suggère que la commission se positionne également sur l'utilisation du THERALENE comprimés en pédiatrie.

Un évaluateur ANSM souligne que deux produits sont en effet susceptibles d'avoir un fort impact en termes de santé publique, le THERALENE et le MAGNESPASMYL.

Jean-Louis BLACHE est favorable à suspendre le THERALENE comprimés en pédiatrie, sachant qu'une version sirop lui est substituable et que le MAGNESPASMYL est purement symptomatique et qu'il est donc aisée de s'en passer.

Joël ANCELLIN propose que la commission mette en avant le fait qu'un délai de dix-huit mois lui paraît raisonnable, sachant qu'une action spécifique pourrait être mise en œuvre concernant le THERALENE et le MAGNESPASMYL en pédiatrie. Il souhaite également recueillir l'avis de la commission concernant l'information à mettre en œuvre vis-à-vis des populations à risque.

Armelle DEVELAY se demande si cela signifie que cette mesure concerne tous les médicaments qui présentent une quantité de phtalates supérieure à la valeur toxicologique de référence ou seulement ces deux spécialités ?

Jean-Louis BLACHE se demande s'il ne peut y avoir une action spécifique sur ces deux médicaments et s'enquiert de l'arsenal dont dispose l'Agence.

Un évaluateur ANSM précise qu'il y a en effet une action immédiate à conduire avec ces deux produits. En ce qui concerne les médicaments qui dépassent la VTR, ils contiennent principalement du DBP, ils ont des indications restreintes et importantes. Pour ceux qui contiennent du DBP, PVAP et autres, actuellement les populations ne sont pas exposées à des seuils supérieurs. Dans ces cas, faut-il informer ?

Jean-Louis BLACHE souhaite savoir de quel arsenal l'Agence dispose pour informer.

Yves CHANCERELLE indique qu'une information aux médico-prescripteurs concernant les populations à risque lui paraît indispensable. Une information plus générale, dans les différents média, permettrait également d'informer le grand public que le sujet est pris en charge par l'ANSM. Il s'agit en effet de dédramatiser la situation.

Didier CUGY suggère également d'organiser une information auprès des médecins conseils et des pharmaciens conseils de l'Assurance Maladie concernant la présence de phtalates dans un certain nombre de génériques de sorte que les pharmaciens puissent faire preuve de davantage de souplesse dans l'application du principe de substitution.

Armelle DEVELAY demande s'il est envisageable de sortir les médicaments visés du groupe générique, ce qui permettrait d'éviter la substitution automatique.

Marie WELSCH regarde l'information contenue dans le dictionnaire Vidal concernant le MAGNESPASMYL. A la lecture de la composition, rien ne laisse présager la présence de phtalates.

Un évaluateur ANSM indique qu'il est contenu dans le co-polymère.

S'agissant des médicaments pour lesquelles la présence de phtalates est supérieure au seuil, David MORELLE demande confirmation que la commission se prononce pour le retrait du THERALENE comprimé et du MAGNESPASMYL

*Le retrait du marché du THERALENE comprimé et du MAGNESPASMYL est porté aux voix et recueille un avis favorable à l'unanimité.*

David MORELLE demande confirmation que, s'agissant des médicaments pour lesquels la présence de phtalates est inférieure aux seuils, la commission se prononce pour une information des prescripteurs, y compris les médecins généralistes, complétée d'un communiqué de presse et d'une communication spécifique auprès des médecins et pharmaciens conseils de l'Assurance maladie

David MORELLE demande confirmation que la commission recommande également la sortie du groupe générique des médicaments concernés. Il indique avoir également pris note que les membres de la commission étaient également favorables à la mention de la présence de phtalates dans la notice des médicaments le plus rapidement possible.

Benyounes BELHANINI souligne l'importance de sensibiliser les pharmaciens à l'association de produits comportant des phtalates et à la notion de calcul de doses.

Noël AMOUROUX souligne qu'il n'est pas toujours possible au pharmacien de connaître la présence de phtalates dans un médicament.

Joël ANCELLIN suggère en outre d'informer l'ANSES des travaux de l'ANSM en cours pour qu'ils soient pris en compte dans une problématique globale.

David MORELLE demande s'il convient de distinguer la situation des médicaments à prescription facultative.

Catherine DUMARTIN indique qu'il lui paraît important de renforcer l'information sur la présence de phtalates s'agissant des médicaments à prescription facultative.

David MORELLE propose que la commission formule la recommandation d'identifier la présence de phtalates spécifiquement pour les médicaments de prescription médicale facultative sous réserve qu'elle puisse être mise en œuvre.

Joël ANCELLIN propose de recueillir l'avis de la commission concernant le plan d'action relatif aux dispositifs médicaux et aux produits cosmétiques.

Jean-Louis BLACHE indique qu'il lui paraît difficile d'aller au-delà des dispositions du plan d'actions.

*Le plan d'actions concernant les dispositifs médicaux et les produits cosmétiques recueille un avis favorable à l'unanimité.*

## **6.2 Dispositifs médicaux**

### **Mise en œuvre du contrôle qualité en mammographie numérique**

*L'examen de ce point est reporté*

*La séance est close à 13 heures 30.*