

Secrétariat des Commissions

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

Compte-rendu de réunion du 26 novembre 2013

PARTICIPANTS

Membres de la Commission présents :

Pierre AMBROSI
Hélène BERRUE GAILLARD
Patrick CARLIER
Loïc DE CALAN
Michel DOUSTEYSSIER
Pascale DUGAST
Sophie GAUTIER
Jean LAFOND
Marie-Laure LAROCHE
Véronique MICHOT
Antoine PARIENTE
Catherine SGRO
Thierry VIAL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Philippe LABRUNE

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

David MORELLE, chef de pôle Coordination Conseil et Commissions, COCOM
Béatrice PETRINI, coordonnateur, secrétariat des commissions - COCOM
Hédia MIZOURI, gestionnaire, secrétariat des commissions - COCOM
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire, secrétariat des commissions - COCOM

Intervenants de l'ANSM :

Lotfi BOUDALI, chef de pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, CARDIO
Kim BOUILLON, évaluateur pôle épidémiologie - direction de la stratégie et des affaires internationales, STRAT
Florence CARDONA, chef de pôle surveillance - direction de la surveillance, SURV
Patrick MAISON, directeur adjoint, direction de la surveillance, SURV
Isabelle ROBINE, chargée de mission PRAC, direction de la surveillance, SURV
Mahmoud ZUREIK, Directeur de la stratégie et des affaires internationales, STRAT

Personnalités extérieures invitées :

Pascale LAINE-CESSAC, CRPV - Angers

Agnès LILLO LE LOUET, CRPV - Paris Hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP)

Géric MAURA, CNAMTS – Direction de la stratégie, des études et des statistiques (DSES)

Philippe RICORDEAU, CNAMTS – Direction de la stratégie, des études et des statistiques (DSES)

Autres participants de l'ANSM :

Mouna ABANE, évaluateurs pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – CARDIO

Céline DRUET, évaluateurs pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – CARDIO

Murielle ECHEMANN, évaluateurs pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – CARDIO

Bénédicte HAY, évaluateurs pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – CARDIO

Héloïse MIGNOT, évaluateurs pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie - CARDIO

Delphine PALLOT, évaluateurs pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme – direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie - CARDIO

Autres participants

Maud DRAPIER, rédactrice société UBIQUS

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

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

Ordre du jour réalisé

1 APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA RÉUNION DU 29 OCTOBRE 2013 (POUR ADOPTION)	4
2 ANNONCE DES CONFLITS D'INTÉRÊTS (POUR INFORMATION)	4
3 DOSSIERS THÉMATIQUES	4
3.1 Nouveaux anticoagulants oraux (pour discussion) :	4
3.1.1. Présentations des données d'efficacité et de sécurité des essais cliniques	4
3.1.2. Présentation des données de sécurité : <i>Xarelto® (rivaroxaban) et Pradaxa® (apixaban)</i> ...	7
3.1.3. Présentations des données d'utilisation et des situations d'utilisation à risque par la CNAMTS	10
3.1.4. Protocoles des études de pharmacoépidémiologie actuellement en cours.....	13
3.1.5. Discussion	17
3.2. Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion du 04 au 07 novembre 2013 (pour information)	22
4. QUESTIONS DIVERSES	22

La séance est ouverte à 13 heures 15.

1 Approbation du compte rendu de la réunion du 29 octobre 2013 (Pour adoption)

Pierre AMBROSI invite la Commission à approuver le compte rendu de la réunion du 29 octobre 2013, en précisant qu'il n'y a pas eu de modification majeure demandée par les membres de la Commission.

Pascale DUGAST précise qu'en page 14 elle ne déplore pas que les industriels continuent à communiquer intensément « *sur les intérêts des NACO* » mais « *sur l'intérêt de l'absence de suivi biologique* ». Par ailleurs, à la même page, il convient de lire « *AstraZeneca* » au lieu de « *AstraZenica* ».

Le compte rendu de la réunion du 29 octobre 2013 est adopté à l'unanimité.

En outre, Michel DOUSTEYSSIER signale avoir omis de mentionner qu'il avait été co-investigateur sur l'étude Isica, évoquée dans le dossier Insuline glargine

David MORELLE indique que cette information sera consignée au présent compte rendu et que la déclaration d'intérêt doit être remplie.

2 Annonce des conflits d'intérêts (Pour information)

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 26 novembre 2013.

3 Dossiers thématiques

3.1 Nouveaux anticoagulants oraux (pour discussion) :

3.1.1. Présentations des données d'efficacité et de sécurité des essais cliniques

Lotfi BOUDALI propose de réaliser un bref rappel des données d'efficacité et de sécurité des essais cliniques de phase III pour Pradaxa®, Xarelto® et Eliquis® ainsi qu'un rappel des pathologies, de leur prévalence et des risques associés.

Fibrillation Auriculaire

Parmi les indications des NACO, la fibrillation auriculaire (FA) implique une utilisation dans une large population et sur une longue durée. La FA est un trouble du rythme cardiaque caractérisé par une activation auriculaire désordonnée avec détérioration de la fonction mécanique auriculaire ce qui va entraîner une contraction rapide et irrégulière des oreillettes et une accélération du rythme cardiaque. Les étiologies et comorbidités sont fréquemment liées à des atteintes structurelles dues à l'âge (fibrose et dilatation atriale) ou d'autres cardiopathies (hypertensives, ischémiques, valvulaires). Les principales comorbidités associées sont l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque (IC), la cardiopathie ischémique, le diabète, l'obésité et l'insuffisance respiratoire.

Avec la FA, le risque de décès est augmenté de 50 à 90 %. Sa principale complication est l'accident vasculaire cérébral (AVC), dont le risque de survenue est estimé par un score CHADS2. Le risque d'AVC augmente avec l'âge. Un AVC sur 5 est imputable à la FA. L'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France. Les autres événements cardiovasculaires associés à la FA sont l'IC et le syndrome coronaire aigu. Selon les données du PMSI 2008, 84 000 hospitalisations sont faites avec la FA comme diagnostic principal et 349 000 avec la FA comme diagnostic associé. Certains troubles cognitifs sont rapportés en lien avec une FA, avec ou sans AVC associé. Enfin, on peut mentionner un impact sur la qualité de vie.

Les objectifs thérapeutiques pour la FA consistent à prévenir les complications thromboemboliques, améliorer la tolérance de la FA et prévenir l'évolution vers l'IC. Les traitements pharmacologiques reposent sur des anti-thrombotiques (anticoagulants et plus marginalement antiplaquettaires), des anti-arythmiques (contrôle du rythme, contrôle de la fréquence, cardioversion) et sur le traitement des comorbidités associées. Au titre des traitements non pharmacologiques, on peut citer l'ablation par radiofréquence et la cardioversion électrique.

La FA est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque, avec une prévalence en France estimée à 1 et 2 % de la population adulte (de 600 000 à 1 000 000 de personnes), dont les deux tiers sont âgés de plus de 75 ans. La prévalence augmente avec l'âge mais est en augmentation indépendamment du vieillissement de la population. La Commission de Transparence a estimé la population éligible à un traitement aux anticoagulants entre 500 000 et 800 000 patients.

Les résultats des essais cliniques dans la FA non valvulaire (FA NV) pour la prévention des AVC et des embolies systémiques (ES) sont ensuite résumés :

- RE-LY pour Pradaxa®, ROCKET-AF pour Xarelto® et ARISTOTLE pour Eliquis®, toutes 3 en comparaison à un antivitamine K, la warfarine. Les résultats de Pradaxa® et Xarelto® sont non inférieurs en termes de réduction des événements thrombotiques et sont supérieurs pour Eliquis®. En termes d'événements hémorragiques, la tendance est comparable entre les trois produits. Toutefois, on relève une réduction significative des saignements intracrâniens dans les bras traités par les trois produits, comparativement à la warfarine. Le pronostic vital ne diffère pas entre ces trois produits et l'AVK. Le temps moyen passé dans la fourchette thérapeutique est de 67 % dans RE-LY, de 58 % dans ROCKET-AF et de 66 % dans ARISTOTLE. Le CHADS2 moyen (risque moyen d'accident thrombotique) est de 2,1 avec Pradaxa®, 3,5 avec Xarelto® (population plus à risque) et 2,1 avec Eliquis®.

- Enfin, l'étude AVERROES comparant l'apixaban à l'aspirine a été mise en place chez des patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par AVK. Le taux de prévention de réduction des AVC montre un bénéfice net en faveur de l'apixaban : l'étude a dû être interrompue en raison de ce déséquilibre. Le CHADS2 moyen montre que la population étudiée présente un faible risque thrombotique mais reste éligible à un traitement anticoagulant.

La population âgée (≥ 75 ans) et celle des insuffisants rénaux modérés ont été spécifiquement examinées dans ces essais, afin d'examiner leur représentation, de faire apparaître les résultats d'efficacité sur la prévention antithrombotique et de comparer les risques hémorragiques. Dans la population des insuffisants rénaux, les résultats restent cohérents avec ceux de la population générale, avec des saignements plus importants mais qui restent équilibrés par rapport aux AVK. Les saignements sont logiquement plus importants sous apixaban par rapport à l'aspirine dans l'étude AVERROES compte tenu de la nature même des produits comparés. Chez les sujets âgés, les résultats ne sont pas transposables à la population « vie réelle » et se situent dans la limite de ce que permettent les essais cliniques. L'efficacité des produits et le risque de saignement sont comparables à ceux des AVK. Le rapport bénéfice/risque est confirmé pour cette population dans ces études.

Prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou

Il s'agit de la deuxième indication octroyée pour ces trois produits (première indication chronologiquement). En l'absence de traitement anticoagulant, le risque de thrombose veineuse est de 40 à 85 %, le risque de thrombose veineuse proximale de 5 à 36 %, après une chirurgie orthopédique de hanche ou de genou. La prévalence de l'embolie pulmonaire (EP) est moins bien documentée. Les études rapportent des taux de 0,9 à 28 % et des taux d'EP d'évolution fatale de 0,1 à 2 %. Des événements thromboemboliques veineux (ETE) sont observés dans les 3 mois suivant la chirurgie et en dépit d'un traitement anticoagulant. Les ETE sont une cause fréquente de ré-hospitalisation après ce type de chirurgie. La Commission de Transparence a estimé la population cible à 200 000 patients.

Les résultats des essais cliniques distinguent les études menées chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, en raison de leurs durées d'anticoagulation différentes. Les essais ont été menés versus enoxaparine. Concernant le critère d'efficacité (prévention des événements thromboemboliques), on trouve une non-infériorité pour Pradaxa® et une supériorité pour Xarelto® et Eliquis® par rapport à l'enoxaparine. On constate davantage de saignements sous Pradaxa® que sous enoxaparine, avec toutefois une tendance

comparable. Pour Xarelto® et Eliquis®, les taux de saignements sont relativement comparables. Le rapport bénéfice/risque est considéré comme favorable pour ces produits dans cette indication.

Là encore, les populations spécifiques des sujets âgés de plus de 75 ans et des insuffisants rénaux modérés ont été examinées. Chez les sujets âgés, les résultats d'efficacité sont confirmés, avec toutefois davantage de saignements. Chez les insuffisants rénaux modérés, les résultats d'efficacité sont également confirmés, mais avec un risque hémorragique qui paraît plus important.

Traitement de la maladie thromboembolique veineuse et prévention des récurrences

Cette dernière indication ne concerne que Xarelto®. Les thromboses veineuses profondes (TVP) et des EP sont la 3^{ème} cause de mortalité d'origine cardiovasculaire après les AVC et les infarctus du myocarde (IDM). Le traitement antithrombotique de référence consiste en la prise d'anticoagulant par voie parentérale (héparines) pendant au moins 5 jours relayé par la prise d'un anticoagulant par voie orale pendant au moins 3 mois (la situation des patients atteints d'un cancer n'ayant pas été prise en compte). L'incidence annuelle est estimée à 1 à 2 cas pour 1000 personnes et augmente avec l'âge. La Commission de Transparence a évalué la population cible entre 70 300 et 85 400 patients en France.

Deux études ont été réalisées : EINSTEIN DVT dans la TVP et EINSTEIN EP dans l'EP. Les résultats de ces essais cliniques ont montré une efficacité de Xarelto® équivalente à celle d'AVK, voire plutôt en faveur de Xarelto® dans les TVP et plutôt en faveur des AVK dans les EP. Les saignements n'étaient pas inférieurs à ceux constatés avec les AVK, dans la TVP et dans l'EP. Une étude d'extension EINSTEIN Extension a montré une réduction des événements thrombotiques nettement supérieure dans le bras Xarelto® par rapport à un placebo.

Chez les sujets âgés (≥ 75 ans), le bénéfice d'un traitement par Xarelto® est confirmé par rapport à un traitement par enoxaparine + relais AVK. En termes de saignement, le profil hémorragique est comparable, voire favorable au Xarelto® dans l'EP. Dans l'étude d'extension, les saignements sont logiquement plus importants dans le bras Xarelto® par rapport au placebo. Concernant les insuffisants rénaux modérés, les résultats d'efficacité sont cohérents avec ceux observés dans la population générale. Les saignements sont plus marqués mais restent comparables à ceux constatés avec le traitement enoxaparine + relais AVK.

Iatrogénie des AVK

L'enquête menée par le réseau des CRPV en 1998 a montré que les accidents hémorragiques liés aux AVK arrivaient au premier rang des accidents iatrogènes en France. L'étude ENEIS en 2004 rapporte qu'un tiers des EIG d'origine médicamenteuse implique un anticoagulant (généralement des AVK). Plus récemment, l'étude EMIR menée en 2007 fait apparaître que les AVK étaient à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable, soit 1 hospitalisation pour 200. L'extrapolation de ces résultats laisse penser que l'iatrogénie des AVK est responsable d'environ 17 000 hospitalisations/an et 5 000 décès/an en France.

Pierre AMBROSI invite les membres de la Commission à faire part de leurs questions ou remarques relatives aux essais cliniques. Il souligne la forte différence existant entre les classes médicamenteuses examinées et se dit surpris de constater l'existence de méta-analyses des NACO, qui englobent plusieurs molécules présentant des niveaux d'action ou des profils d'élimination aussi différents. Actuellement, il existe de nombreux essais relatifs à la FA, un seul de ces médicaments dispose d'une AMM de traitement curatif de la thrombose veineuse. Plusieurs dossiers sont en cours.

Catherine SGRO s'étonne de constater que dans tous les tableaux présentés, l'efficacité des produits est toujours meilleure par rapport à la référence.

Lotfi BOUDALI cite l'exception de l'étude sur l'efficacité du Xarelto® dans l'EP, qui est moins favorable au Xarelto®.

Pierre AMBROSI reconnaît l'existence d'un biais, dans la mesure où ces études ont servi à obtenir des AMM. Ainsi, dans la pathologie valvulaire, l'étude RE-ALIGN menée avec le dabigatran versus AVK chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque est un échec et n'est pas citée.

3.1.2. Présentation des données de sécurité : Xarelto® (rivaroxaban) et Pradaxa® (apixaban)

Florence CARDONA présente les experts Pascale LAINE-CESSAC et Agnès LILLO-LE LOUET, et introduit le dossier.

Florence CARDONA indique que les données de sécurité ont été présentées lors du Comité technique de pharmacovigilance du 12 novembre 2013. Elles reposent sur les travaux des deux CRPV rapporteurs : Angers (Xarelto®) et HEGP (Pradaxa®).

Pascale LAINE-CESSAC indique que la présentation met en parallèle les résultats relatifs aux deux molécules.

Le Pradaxa® est un inhibiteur direct de la thrombine et répond à deux indications principales : la prévention des événements thromboemboliques (MTEV) après chirurgie orthopédique programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou avec des posologies de 110 mg 1 à 4 heures suivant l'opération puis 110 mg x 2/j en une prise pour une durée de 10 jours dans la prothèse du genou et de 28 à 35 jours dans la prothèse de hanche. La deuxième indication est la fibrillation atriale non valvulaire, avec une posologie de 300 mg/j en 2 prises. Ces posologies doivent être ajustées selon la fonction rénale du patient et en cas de présence de médicaments susceptibles d'interagir avec le Pradaxa®. La fonction rénale doit être évaluée avant la mise en route du traitement et tout au long du traitement.

Le Xarelto® est un inhibiteur sélectif compétitif et réversible du facteur Xa. Ses indications ont été présentées précédemment. Les posologies doivent être adaptées selon la fonction rénale, car 30 % du rivaroxaban sont retrouvés intacts dans les urines. La posologie est de 10 mg en chirurgie et 20 mg en FA et 30 puis 20 mg dans le traitement de la TVP ou de l'EP. Le rivaroxaban est actuellement non recommandé sous une clairance de 15 ml/minute.

L'analyse présentée est la troisième sur ces produits, sachant que le suivi a commencé en 2009, peu après l'obtention de l'AMM de Pradaxa® dans les indications chirurgicales, suivie rapidement de l'obtention de l'AMM par Xarelto®. Tous les EI enregistrés en France ont été présentés en juillet 2010 à la Commission nationale de Pharmacovigilance et portaient sur ces indications. En 2012, les deux médicaments ont obtenu leur AMM dans leurs indications médicales et un deuxième suivi a été présenté en Comité technique de Pharmacovigilance en février 2013, incluant l'ensemble des EI. En juillet 2013, l'ANSM a demandé aux CRPV rapporteurs de préparer un bilan incluant davantage de données sur les indications médicales. Ce bilan a été présenté voici au Comité technique du 16 novembre dernier.

Dans ce suivi, les CRPV ne se sont intéressés qu'aux cas graves survenus dans des indications médicales ou chirurgicales sur les trois dernières années. Le suivi national français complète le programme de gestion de risque (PGR) européen. Le PGR prévoyait de réaliser un suivi des risques identifiés (hémorragies pour Pradaxa® et Xarelto®), des risques potentiels (atteintes hépatiques et réactions anaphylactiques pour Pradaxa® et atteintes hépatiques, pancréatiques et rénales pour Xarelto®) et des risques théoriques (syndrome coronaire aigu pour Pradaxa®). Pour Pradaxa®, le PGR prévoyait également d'étudier les interactions médicamenteuses, de décrire les populations traitées et d'étudier la prise en charge des surdosages, l'importance du mésusage, le potentiel d'abus et l'utilisation en pédiatrie. Pour Xarelto®, le PGR prévoyait des études de cohortes observationnelles dans les trois indications (l'étude XAMOS est achevée, XANTUS et XALIA sont encore en cours). Plusieurs études d'utilisation sont en cours sur des bases de données britanniques, néerlandaises et allemandes. Enfin, le PGR insiste sur l'obtention de données manquantes (patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, exposition des patientes enceintes ou allaitantes, prise en charge des surdosages et interactions médicamenteuses).

Les deux CRPV ont utilisé une méthodologie commune pour réaliser ce suivi :

- échanges mensuels avec les laboratoires (informations complètes sur les cas graves),
- Recherche de doublons,
- Critères d'exclusion (dossiers des industriels ne précisant ni le sexe ni l'âge des patients),

- Réévaluation de tous les cas français graves issus de la notification spontanée, de la période de commercialisation au 31/08/2013,
- Répartition des cas selon l'indication chirurgicale ou médicale,
- Définitions des hémorragies et des ETE majeurs similaires à celles des essais cliniques,
- Analyse des PSURs,
- Recherche bibliographique.

Agnès LILLO LE LOUET présente les résultats du suivi global et souligne le fait que le nombre de cas retenus dans l'analyse pour les deux médicaments est superposable, avec 1 624 pour Pradaxa® et 1 566 pour Xarelto®. La majorité des patients sont des femmes dans les deux cas. L'âge moyen des patients est supérieur pour le Pradaxa® (77 ± 10 ans) comparé au Xarelto® (72 ± 14 ans). Les mésusages sont très limités, avec une indication conforme à l'AMM dans 97 % des cas pour le Pradaxa® et dans 95 % des cas pour le Xarelto®. Pour les deux produits, environ un tiers des EI sont inattendus. On dénombre 175 cas d'évolution fatale pour Pradaxa® et 127 pour Xarelto®, avec une majorité d'indications médicales, les décès survenant en premier lieu dans un contexte hémorragique puis au cours d'événements thromboemboliques.

La représentation globale des EI par classe-organe montre une prédominance des effets hémorragiques (51 % pour le Pradaxa® versus 53 % pour le Xarelto®), suivis des événements thromboemboliques veineux (22 % versus 21 %), des autres effets cardiovasculaires. Parmi eux, les effets hématologiques représentent 6 % pour les deux médicaments. Les profils globaux des EI sont superposables.

La répartition des effets hémorragiques est identique à celle de la population globale : prédominance féminine, âge moyen élevé, la FA étant l'indication prédominante. Au minimum 20 % des hémorragies sont associées à une anémie. Avec Pradaxa®, la localisation des hémorragies est majoritairement digestives (48 % des cas) alors que les hémorragies digestives ne représentent que 29 % des cas pour le Xarelto®. Les hémorragies majeures, fréquentes dans les cas graves qui sont retenus dans l'étude, sont plus fréquemment rapportées avec Pradaxa® (52 % des cas) qu'avec Xarelto® (42 %). Des médicaments associés susceptibles d'avoir favorisé la survenue d'une hémorragie dans ces dossiers ont été identifiés dans près d'un quart des dossiers pour les deux produits, avec une interaction majoritairement pharmacodynamique (antiagrégants plaquettaires, autres anticoagulants, anti-inflammatoires non stéroïdiens). Enfin, la fonction rénale initiale et le poids sont malheureusement très peu renseignés.

Concernant les effets thromboemboliques, on note une prédominance d'effets artériels avec le Pradaxa® en comparaison au Xarelto®, qui reflètent des différences d'indications avec davantage de patients traités dans l'indication médicale avec le premier, qui a reçu son AMM en amont du Xarelto®. Les interactions pharmacocinétiques expliquant l'éventuelle survenue de ces événements thromboemboliques sont rares.

Sur les autres effets d'intérêt, aucune atteinte très sévère liée aux effets hépatiques n'a été relevée avec les deux médicaments. Il s'agit essentiellement d'atteintes biologiques cytolytiques. Par contre, pour les deux produits, des réactions d'hypersensibilité cutanée ont été rapportées et appellent à une certaine vigilance. Concernant les effets rénaux (hors décès et hors atteinte rénale dans un contexte hémorragique), des insuffisances rénales sont décrites avec les deux produits mais davantage avec Pradaxa®, dont l'arrêt de traitement a permis d'obtenir une évolution favorable dans 19 cas. On ne relève pas d'effets pancréatiques liés au Xarelto®. Quelques thrombopénies ont été rapportées avec Xarelto®.

Afin de déterminer les taux de notification spontanée en chirurgie orthopédique et en indication médicale, seules les données transmises par le laboratoire ont été prises en compte (nombre de boîtes vendues et indicateurs reposant sur des extrapolations basées sur les périodes d'indications possibles). Les taux de notification pour les cas graves, les accidents hémorragiques, les accidents hémorragiques majeurs et tous les événements thromboemboliques majeurs sont relativement superposables entre les deux produits. Dans les indications médicales, le raisonnement est en patient/année, avec une plus grande exposition pour Pradaxa® (AMM antérieure) et des taux de notification là encore comparables entre les deux produits.

Pascale LAINE-CESSAC présente la conclusion des rapports des 2 suivis nationaux de pharmacovigilance :

- Les EI graves rapportés dans le suivi national depuis la commercialisation du rivaroxaban sont principalement attendus et listés dans le RCP. Les taux de notification sont soit stables, soit en baisse,
- Les effets hémorragiques sont les plus nombreux (environ 52 %) et sont majeurs dans 42 à 52 % des cas hors décès. Chez environ 25 % des patients atteints, il a été possible de mettre en évidence un ou plusieurs facteurs de risque (IR, IAM ...),
- Ce bilan ne permet pas de mettre en évidence un mésusage important-les données manquantes sont toutefois nombreuses - cependant les indications sont majoritairement conformes,
- Dans l'information aux prescripteurs, il est nécessaire d'insister sur la prise en compte de la fonction rénale initialement et tout au long du traitement, sur l'association à d'autres médicaments et sur les modalités de switch,
- Il convient de surveiller plus particulièrement : les effets cutanés, les effets hépatiques, les réactions anaphylactoïdes (Xarelto®) et les atteintes rénales (Pradaxa®),
- Il est nécessaire de poursuivre le suivi mais sur un mode allégé avec une présentation synthétique semestrielle,
- Il est nécessaire de réaliser une comparaison avec la iatrogénèse des AVK, ce que ne permet pas ce bilan,
- Enfin, il est important d'attirer l'attention sur les registres qui se constituent actuellement et qui risquent de diminuer la notification spontanée et d'impacter négativement ce suivi national.

Pierre AMBROSI estime que ces données ne semblent pas amener de mauvaises surprises, ce qui est observé ayant été attendu. Il regrette la difficulté à quantifier le mésusage, qui est une des principales préoccupations de l'ANSM. La frange de mauvaises prescriptions reste encore inconnue et l'on ne sait toujours pas si les prescripteurs portent attention à la clairance initiale de créatinine.

Pascale LAINE-CESSAC confirme que la fonction rénale du patient à l'initiation du traitement ou avant l'accident hémorragique est connue dans seulement un tiers des cas. Il est probable que les mésusages existent et que certains switches se déroulent mal, mais cela reste du domaine de la suspicion.

Antoine PARIENTE estime que cette description est la meilleure que l'on puisse obtenir, faute de référence avec ce qui existe pour les AVK. Il se déclare étonné que le taux de notification calculé soit équivalent au taux de survenue des hémorragies majeures dans les essais cliniques, ce qui ne devrait normalement pas être le cas.

Pascale LAINE-CESSAC précise que ces taux ne sont pas équivalents, dans la mesure où l'on trouve 100 d'un côté et 1 000 de l'autre. Environ 10 % des cas sont récupérés, ce qui correspond à la sous-notification habituelle de pharmacovigilance.

Antoine PARIENTE reconnaît la pertinence de ces chiffres.

Agnès LILLO LE LOUET dit avoir été rassurée par le fait que les données issues de la notification spontanée prouvent que le profil du dabigatran, qui a été fortement médiatisé dans tous les types de presse en termes de survenue d'accidents hémorragiques, est superposable à celui du rivaroxaban. Il est possible que cette sur-médiatisation repose sur le fait que le dabigatran a été le premier utilisé. Les publications « dabigatran case report bleeding versus rivaroxaban » restent néanmoins plus fréquentes. Le profil est similaire à ce qui ressort des essais cliniques, à savoir peu d'hémorragies intracérébrales, une prédominance d'hémorragies digestives pour Pradaxa® dans l'indication médicale, probablement parce que le rivaroxaban est plutôt utilisé en chirurgie orthopédique.

Marie-Laure LAROCHE demande pour quelle raison les données de surveillance d'Eliquis® ne sont pas disponibles.

Agnès LILLO LE LOUET précise être chargée du suivi d'Eliquis®, qu'elle a présenté en février 2013. Lorsque l'ANSM a demandé aux CRPV de réaliser un niveau bilan en juillet 2013, compte tenu des délais impartis, il lui a été demandé uniquement d'actualiser les données concernant le dabigatran. Elle en train de traiter les rares cas de pharmacovigilance rattachés à l'apixaban (une centaine), qui est exclusivement utilisé en chirurgie orthopédique. Le laboratoire attend une décision de remboursement pour la FA et le lancement dans cette indication est prévu pour janvier 2014. Elle a prévu de présenter les données en février 2014.

Pierre AMBROSI signale avoir lu dans le BMJ une étude de cohorte danoise menée sur 50 000 patients montrant que les accidents thrombotiques et hémorragiques sont beaucoup plus fréquents chez ceux qui passent des AVK au NACO que ceux qui reçoivent les NACO comme premier traitement. Ces résultats font écho aux recommandations émises voici deux ans par la Commission sur le fait de ne pas passer sous NACO des patients bien stabilisés avec les AVK.

Agnès LILLO LE LOUET précise que cette étude est un registre sur un bassin de population de 50 000 personnes et non sur 50 000 patients traités.

Thierry VIAL demande si cela signifie que les patients mal équilibrés sous AVK sont plus à risque d'accidents hémorragiques. Il serait intéressant de savoir ce qui s'est passé chez ces patients avant le switch.

Mahmoud ZUREIK estime que si le switch est réalisé par « confort », le niveau de risque est égal. Le switch peut être lié à un risque plus élevé d'hémorragies ou de maladies thrombotiques.

Pierre AMBROSI ajoute que probablement dans la pratique, une grande majorité des switches ne repose pas sur des raisons médicales.

Pascale DUGAST demande si les enquêtes de pharmacovigilance prévoient une tentative de prospection sur l'observance des traitements. Les risques hémorragiques peuvent être liés à des surdosages ou des suractivités. Lorsque les accidents thromboemboliques paraissent, n'est-il pas possible de mettre en exergue des absences de prise par les patients. Ces informations sont-elles renseignées ?

Agnès LILLO LE LOUET répond que le fait de déclarer des accidents thrombotiques est une particularité des anticoagulants en général. Ils sont faciles à diagnostiquer et les cliniciens tiquent sur ce type d'effets qu'ils considèrent comme une « inefficacité ». Il peut arriver que les patients arrêtent le traitement quelques jours avant l'accident. Au niveau populationnel, les données en notification spontanée sont insuffisantes pour pouvoir répondre. Il lui semble que les interactions pharmacocinétiques sont rares dans les cas d'accident thromboembolique et plus nombreuses dans les accidents hémorragiques.

Pascale LAINE-CESSAC ajoute que certains dossiers commencent à faire apparaître des dosages de l'activité anti Xa calibrée sur le rivaroxaban et des résultats de test de thrombine diluée pour Pradaxa®. L'interprétation de ces résultats nécessiterait de connaître la date et l'heure de la dernière prise et celles du prélèvement qui suit. La variation interindividuelle des résultats de ces tests complexifie cette interprétation.

Sophie GAUTIER indique avoir réalisé une étude sur les patients hospitalisés pour un accident hémorragique (deux tiers) ou thrombotique (un tiers) sous AVK et indique que tous étaient observants. L'accident thrombotique n'est donc pas nécessairement lié à une non-observance du traitement.

Mahmoud ZUREIK rappelle que les NACO sont de nouveaux médicaments, largement utilisés et dont le maniement peut poser des difficultés aux médecins. Ceux-ci peuvent craindre l'hémorragie et sous-doser, ce qui amène un risque thromboembolique. Le bénéfice est de réduire la fréquence des maladies thromboemboliques : quelle que soit l'efficacité du médicament, il ne peut les éradiquer.

Florence CARDONA précise que le Comité technique de pharmacovigilance a relevé un certain nombre de cas dans le suivi où les posologies utilisées étaient inférieures aux posologies recommandées, les cliniciens ayant tendance à diminuer les doses chez les patients âgés, malgré une fonction rénale normale.

Pascale LAINE-CESSAC explique que la diminution de posologie chez un sujet très âgé, quelle que soit sa fonction rénale, fait partie des recommandations.

3.1.3. Présentations des données d'utilisation et des situations d'utilisation à risque par la CNAMTS

Mahmoud ZUREIK signale que depuis 2000, l'utilisation des AVK a doublé en 15 ans, sachant que les NACO sont arrivés en 2008. L'examen des données internationales de vente place la France en position intermédiaire parmi les grands pays européens. Il informe par ailleurs la Commission que le lendemain se tiendra une conférence de presse commune à la HAS, la CNAMTS et l'ANSM pour communiquer les données présentées ce jour ainsi que le plan d'action de chaque institution. Cette date ayant été arrêtée très récemment, ni le Président ni le Vice-président de la Commission ne pourront y assister.

Philippe RICORDEAU, responsable du Service travaillant sur les données du SNIIRAM à la CNAMTS sur la question de la sécurité et de l'usage des médicaments, indique que la CNAMTS a réalisé ce travail car ce sujet représente un enjeu médico-économique majeur. Ce travail a été réalisé afin de soutenir un certain nombre d'actions menées vis-à-vis des professionnels de santé pour faire en sorte que l'usage des médicaments soit le plus possible conforme aux recommandations.

Description de la population, de l'évolution des effectifs, des switchs AVK vers NACO

En préambule, le Système d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) est composé de données issues de l'ensemble des ordonnances et feuilles de soin traitées localement par les Caisses d'Assurance Maladie, anonymisées au niveau national pour constituer une base de données nationales exhaustives (65 millions de personnes). Cette anonymisation est irréversible. La CNIL autorise la CNAMTS et l'ANSM à accéder en routine à ces données avec un historique limité à trois ans en plus de l'année en cours. L'accès à un historique plus long est possible mais sous réserve d'une autorisation spécifique de la CNIL.

Tous régimes d'assurance maladie confondus, sur la période du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013 :

- Les NACO ont été donnés en première intention à 235 253 personnes,
- Les AVK ont été donnés en première intention à 251 732 personnes,
- Les switchs AVK vers NACO ont concerné 98 806 personnes,
- Les switchs NACO vers AVK ont concerné 17 750 personnes.

Sur la même période, la répartition des instaurations en première intention de NACO par spécialité médicale (initiation de traitement anticoagulant oral) en première intention a été la suivante :

- Cardiologues libéraux : 23,7 %
- Généralistes : 30,9 %
- Hospitaliers (toutes spécialités) : 32,6 %
- Autres spécialités libérales : 12,8 %

La répartition par tranche d'âge des patients qui débutent un traitement anticoagulant oral en première intention montre que la structure d'âge de la population a peu varié concernant les NACO et que ces NACO sont prescrits en première intention à des patients plus jeunes que ceux à qui des AVK sont prescrits. Les switchs AVK vers NACO concernent des patients qui, dans un tiers de cas ont plus de 80 ans. Dans moins d'un cas sur deux, les patients ont eu au maximum un INR par mois remboursé dans le mois précédant le switch, alors que la HAS préconise « *qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral* ». Les données de prévalence du troisième trimestre 2013 montrent que 1 013 900 patients sont traités par AVK versus 265 400 patients traités par NACO (dont 33,8 % ont 80 ans et plus).

S'agissant des conditions de prescription, et de l'usage des NACO, le travail a été fait en se limitant aux seuls patients relevant du régime général stricto sensu (hors fonctionnaires et étudiants) car il était nécessaire, pour ce travail, de pouvoir disposer de l'exhaustivité des données de décès.

Cette étude porte sur la population des patients débutant un traitement par NACO, y compris dans le cadre d'un switch, durant le dernier trimestre 2012. Il n'était pas possible de travailler sur une période plus récente. En effet, cette étude nécessitait de prendre en compte les hospitalisations dans le trimestre suivant l'instauration du traitement. Or les données PMSI du premier trimestre 2013, transmises par l'ATIH, n'ont été disponibles, à la CNAMTS, dans le SNIIRAM, qu'en septembre 2013. Au total, l'étude a porté sur la consommation 2009-2012 de soins ambulatoires (SNIIRAM) de la population des patients débutant un traitement par NACO durant le dernier trimestre 2012 en chaînant

ces informations avec les données provenant du PMSI sur une période autorisée par la CNIL (2006 à 2012 et premier trimestre 2013).

Indications médicales des traitements

Pour rappel, la présentation portera exclusivement sur les données du dernier trimestre 2012 : environ 100 000 patients ont démarré un traitement par NACO durant cette période pour les indications suivantes : FA (39,9 %), PTG/PTH (10,3 %), embolies/TVP (6,2 %), orthopédie hors PTG et PTH (2 %) et enfin pas de diagnostic identifiable par les hospitalisations sur la période d'observation (41,6 %).

Le tableau présentant le pourcentage de patients débutant un traitement par NACO (y compris dans le cadre d'un switch) par molécule et le taux de patients traités pour chacune des trois pathologies (sachant que le taux de patients traités pour FA est sous-estimé puisque un certain nombre de patients en FA n'ont pas été hospitalisés) illustre les écarts observés, en vie réelle, entre les dosages préconisés par les autorités, pour chaque indication et les prescriptions effectives. Certaines situations charnières peuvent également, sans doute, amener les médecins à passer d'une molécule à une autre ou à associer les dosages. A titre d'exemple, le Pradaxa 75® et le Xarelto 10®, qui ont les mêmes indications, sont prescrits à des populations différentes. Dans 20,3 % des cas le Pradaxa 75® est prescrit dans un contexte de FA alors que pour le Xarelto 10® ce taux n'est que de 6,3 %. Il est donc probable qu'un certain nombre de prescriptions de Pradaxa 75® ont été délivrées à des patients en FA à qui le médecin craignait de prescrire du Pradaxa 110® ou 150® mais sans que, pourtant, le Pradaxa 75® n'en ait l'indication.

Un certain pourcentage de patients débutaient un traitement par NACO alors que leur score CHADS, calculé à partir des informations disponibles sur le SNIIRAM, était de 0. Il s'agissait de patients traités pour FA. Pour rappel, lorsque ce score est nul, le traitement par anticoagulant n'est pas recommandé. Toutefois, le calcul du score à partir du SNIIRAM est une approche scientifiquement moins rigoureuse qu'un calcul réalisé à partir de données cliniques.

Situations à risque hémorragique élevé

Sur l'ensemble des 100 000 patients ayant démarré un traitement par NACO en première ou deuxième intention au cours du dernier trimestre 2012, on note tous âges confondus que 2,5 % de patients ont été hospitalisés pour une insuffisance rénale chronique. 79,1 % des patients ont bénéficié d'une exploration de la fonction rénale avant le démarrage par NACO et 56,5 % dans les trois mois suivant le début du traitement. Les patients de 80 ans et plus sont un peu mieux suivis, mais à peine, avec 67,9 % ayant réalisé un dosage après trois mois hors switch et 64,4 % pour ceux ayant réalisé un switch. Pour cette même tranche d'âge, 63,7 % des patients débutant un traitement par AVK réalisent un dosage trois mois suivant le début du traitement. Les insuffisants rénaux de plus de 80 ans sont plus nombreux chez les patients sous AVK que chez les patients débutant un traitement par NACO.

Le taux de patients démarrant un traitement par NACO et ayant été hospitalisé pour maladie hépatique chronique est faible, de l'ordre de 1 à 2 % et il est de 3,4 % chez les patients démarrant un traitement AVK. Par ailleurs, 4,5 % des patients démarrant un traitement par NACO présentaient une valvulopathie. Les deux tiers de ces patients étaient toujours traités à fin mars 2013. Enfin, dans la population débutant un traitement par NACO, 45,4 % des patients étaient traités par des médicaments susceptibles de majorer le risque hémorragique (48,5% pour les patients de 80 ans et plus). Ces chiffres sont très voisins de ceux observés, pour les mêmes molécules, dans la population débutant un AVK alors que les précautions sont pourtant différentes ce qui traduit un manque de vigilance de certains médecins quant à l'utilisation des NACO en co-prescription. Sur les données du troisième trimestre 2013 les chiffres sont semblables.

En conclusion, les principaux résultats sont les suivants :

- D'octobre 2012 à septembre 2013, les NACO ont été prescrits en 1^{ère} intention dans 48,3 % des cas et ont concerné 235 000 personnes,
- Sur le dernier trimestre 2012, de nombreuses situations à risque hémorragique majoré (insuffisance rénale, co-prescriptions, valvulopathies,...) ont été relevées,
- Sur le dernier trimestre 2012, des indications hors AMM ont été prescrites à certains patients : en suites d'orthopédie (hors PTG/PTH), pour FA avec valvulopathies, avec Pradaxa 75® pour FA.

Ces résultats sont les premiers d'un travail amené à être enrichi notamment par une analyse de l'observance des patients. Par ailleurs, ces éléments de suivi seront actualisés et portés à la connaissance de l'ANSM. Ce travail a été réalisé dans un temps restreint, les premières données du PMSI 2013 n'ayant été disponibles que début septembre.

Pierre AMBROSI se déclare impressionné par la réactivité des institutions.

Hélène BERRUE-GAILLARD demande si des analyses seront réalisées sur les traitements associés pouvant majorer le risque hémorragique.

Philippe RICORDEAU confirme que certaines analyses seront approfondies.

Michel DOUSTEYSSIER s'interroge sur les marges d'erreurs acceptées dans le recueil des données. Les prescriptions orthopédiques hors AMM, qui représentent environ 2 000 patients peuvent-elles être cohérentes avec une erreur de recueil ou de codage PMSI ?

Philippe RICORDEAU explique que les contrôles qualité sur le codage sont nombreux. Les erreurs existent, probablement à la marge. Il affirme que 2 % de patients ont eu une intervention d'orthopédie dans le mois précédent et n'étaient pas repérés dans le SNIIRAM par une FA ou une PTG ou une PTH.

Antoine PARIENTE s'enquiert de la fenêtre de temps considérée par la CNAMTS pour rechercher dans le passé avant la prescription les poses de prothèses et les accidents thromboemboliques.

Philippe RICORDEAU répond que cette fenêtre de temps est de trois mois.

Géric MAURA précise qu'une analyse de sensibilité réalisée sur une fenêtre de temps d'un mois montre que les résultats sont voisins.

Pierre AMBROSI souhaite illustrer les difficultés et le peu d'intérêt d'un suivi de la fonction rénale en citant l'exemple d'une femme de 50 ans placée sous Xarelto® avec une clairance initiale de la créatinine de 33 ml/min. Cette patiente a fait une hémorragie sévère et une poussée d'insuffisance cardiaque. Sa clairance s'était dégradée et le produit s'était accumulé. Le fait d'avoir une clairance rassurante n'empêche pas, à l'occasion d'une déshydratation, d'une diarrhée ou d'une fièvre, de présenter quelques jours plus tard une clairance défavorable. Il ne faudrait pas substituer la surveillance de la créatinine à la surveillance de l'INR, car un des intérêts des NACO est de ne plus avoir de surveillance biologique.

Pascale LAINE-CESSAC précise qu'il n'est pas question de faire une surveillance au long cours de la fonction rénale, mais de la faire dès la survenue d'un événement interférant susceptible de la faire évoluer.

Pierre AMBROSI en convient, mais rappelle que les patients signalent rarement l'évolution de leur situation dans les premiers jours.

Catherine SGRO estime que pour ces médicaments, il est difficile de faire comprendre aux cliniciens que le calcul de la clairance doit se faire sur le Cockcroft. Il sera nécessaire d'insister sur ce point dans la communication.

Florence CARDONNA indique qu'en lien avec les données de pharmacovigilance présentées, le dossier a été présenté au CTPV du 12 novembre 2013. Ce dernier s'est déclaré favorable à la poursuite des suivis nationaux des NACO, avec un allègement des modalités de présentation. Les rapporteurs sont désormais chargés de réaliser des bilans semestriels des cas graves, avec utilisation d'indicateurs restant à définir lors du prochain CTPV. Ces indicateurs devront au minimum permettre de quantifier les EI graves évitables (chez des patients présentant des poids ou des âges extrêmes, des interactions médicamenteuses...).

3.1.4. Protocoles des études de pharmacoépidémiologie actuellement en cours

Mahmoud ZUREIK rappelle que la question essentielle est de savoir si ce qui est observé dans les essais cliniques pour le bénéfice/risque évalué favorablement est également observé dans la vraie vie en France. Il s'agit de comparer le risque hémorragique des NACO à, celui des AVK. Deux études conjointes ont été réalisées : une première menée par la CNAMTS en collaboration avec l'ANSM (un patient sous NACO présente-t-il les mêmes risques qu'un patient sous AVK ?) et une seconde menée par l'ANSM conjointement à la CNAMTS (le switch de l'AVK vers le NACO amène-t-il un risque ?), dans deux approches complémentaires. Ces deux études s'inscrivent dans le projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés).

- Protocole de l'étude CNAMTS en collaboration avec l'ANSM

Géric MAURA présente l'étude visant à évaluer en « vie réelle » le rapport bénéfice/risque à court terme des NACO chez les patients non précédemment traités par anticoagulant oral (AVK ou NACO). Le protocole s'intéresse aux patients qui débutent un traitement par NACO (naïfs d'AVK et NACO) ou par AVK (naïfs d'AVK et NACO).

Prérequis

L'alternative NACO/AVK dans le traitement de la fibrillation auriculaire (FA NV) non valvulaire s'est présentée au prescripteur en France à partir du deuxième semestre 2012, avec l'arrivée du dabigatran sous la forme Pradaxa 150® et du rivaroxaban sous les formes Xarelto 15® et 20® (également indiquées dans la prévention des TVP et des EP). La prescription des NACO et leur posologie doit dépendre du terrain du patient (fonctions rénales, âge et co-médications), ce qui pose la question d'une prescription préférentielle à certains sous-groupes de patients et du biais d'indication « en vie réelle ». Certaines contraintes techniques doivent être prises en compte : absence de certaines données en inter-régimes dans le SNIIRAM, limitation des données d'hospitalisations disponibles de manière exhaustive au moment de la réalisation de l'étude, à la période 2006-2012 dans le PMSI.

Depuis juin 2012, la CNAMTS et l'ANSM collaborent, avec l'aide du groupe de travail « « Etudes épidémiologiques des Produits de Santé GT272013031 » », à l'élaboration des protocoles. Une dernière réunion, le 19 novembre 2013, a permis la mise en commun des travaux des protocoles d'études ANSM/CNAMTS aboutissant à la validation des algorithmes d'identification des comorbidités dans les bases de données utilisées.

Objectifs recherchés

L'objectif principal est de comparer le risque d'hémorragies majeures à court terme entre les nouveaux utilisateurs de NACO naïfs d'AVK et les nouveaux utilisateurs d'AVK, au cours du deuxième semestre 2012.

Les objectifs secondaires consistent à comparer sur la même période d'étude, chez les patients débutant un traitement dans le cadre de l'indication FANV :

- L'efficacité à court terme des NACO versus AVK en comparant le risque d'évènements artériels thrombotiques (AVC ou embolie systémique (ES)),
- Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) à court terme des NACO versus AVK,

Un dernier objectif secondaire consiste à examiner la survie à 30 jours après hémorragie majeure, chez les patients débutant un traitement par NACO versus AVK et ayant ensuite été hospitalisés pour hémorragie majeure.

Critères d'inclusion / non inclusion

La population d'analyse est restreinte à celle du régime général stricto sensu de plus de 18 ans. Seuls les nouveaux utilisateurs (non précédemment traités par NACO ou AVK) de spécialités à base de dabigatran ou rivaroxaban (tous dosages) ou AVK (toutes spécialités) ont été inclus dans l'étude. La période d'inclusion s'étend du 20 juillet 2012 (date de la première utilisation du NACO enregistrée dans la base SNIIRAM) au 30 novembre 2012. Les patients débutant un traitement par AVK ont été inclus du 20 juillet 2011 au 20 novembre 2011 (année où seuls les AVK étaient disponibles à la prescription).

Les critères de non inclusion retenus sont les patients présentant des contre-indications aux traitements (pathologies valvulaires cardiaques, cancer « récent », patients dialysés ou cirrhotiques, ulcère gastroduodénal hémorragique récent, maladies hématologiques) ou traités hors indication FA ou prévention des thromboses veineuses profondes/embolies pulmonaires (antécédents récents d'actes orthopédiques dont pose de prothèse totale de hanche ou genou).

L'analyse a d'emblée été menée en deux sous-groupes : dabigatran versus AVK et rivaroxaban versus AVK. Les patients ont été suivis jusqu'au premier évènement quel qu'il soit, jusqu'à la fin de l'étude (31 décembre 2011 pour AVK et 31 décembre 2012 pour NACO) ou jusqu'à deux mois sans aucune consommation de soins au régime général (patients perdus de vue).

Les évènements d'intérêts retenus étaient une hémorragie (intracranienne, digestive ou autres) ayant conduit à une hospitalisation dans l'analyse principale. Dans les analyses secondaires, il s'agissait respectivement des évènements artériels thrombotiques tels qu'AVC ou ES ; des hospitalisations pour IDM en prise en charge initiale ou de la survenue du décès à 30 jours post hospitalisation pour hémorragie majeure.

Plan d'analyse statistique

Ce plan prévoit :

- une description et une comparaison des groupes de traitement,
- un calcul des incidences cumulées des évènements en fonction de la durée de suivi,
- une comparaison du bénéfice/risque des NACO versus AVK réalisée dans une analyse en intention de traiter suivant un modèle proportionnel de Cox, avec ajustement sur lesco-variables sociodémographiques, nature du prescripteur initial,co-médications à *baseline*,et comorbidités
- des analyses de sensibilité concernant la définition des évènements (combinant le décès notamment) et des groupes de traitement (analyse en sous-groupes de doses de NACO).

Biais et limites

La prise en compte du biais d'indication revêt une importance particulière, ce qui explique la raison pour laquelle les cohortes ont été construites sur deux années différentes et l'analyse de sensibilité réalisée par dosage de NACO. Ensuite, l'identification des indications, notamment celle de la FA, reste difficile dans les bases. Une analyse en intention de traiter a été retenue du fait du faible recul disponible, ce qui ne permet pas, par définition, de prendre en compte les arrêts de traitement et les switchs vers un autre anticoagulant oral (NACO ou AVK). Enfin, les effectifs réduits posent la question de la puissance.

L'interprétation des résultats d'efficacité devra tenir compte du fait que l'étude se tient hors contexte de la maladie thromboembolique veineuse et que les évènements sont mesurés à court terme.

- *Protocole de l'étude ANSM en collaboration avec la CNAMTS*

L'évaluateur de l'ANSM présente la seconde étude du projet NACORA, portant sur les risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament AVK vers un NACO chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en condition réelle d'utilisation. Cette étude est menée sur la même population source que celle de l'étude précédente. La seule différence est la population d'analyse, qui est celle des patients qui ont switché d'AVK vers NACO. Ce groupe de patients sera comparé au groupe de patients qui restent sous traitement AVK (non-switch)

Contexte

Les données des études RE-LY et ROCKET-AF ont été précédemment présentées. Elles ne sont pas transposables à la population générale, notamment au regard des particularités françaises, la warfarine n'étant utilisée que chez 8 % des individus, le principal AVK utilisé en France étant la fluindione (86 %). Les données de la littérature sont très rares sur l'efficacité et la sécurité des patients qui « switchent » d'AVK vers NACO. Une étude observationnelle danoise a montré qu'il existe une augmentation du risque hémorragique et thromboembolique dans le groupe switch par rapport au groupe non-switch.

Objectifs

L'objectif principal est de comparer le risque d'hémorragies majeures entre les individus qui switchent de traitement anticoagulant d'AVK vers NACO et ceux qui restent sous AVK, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une FANV ou une TVP/EP. Les objectifs secondaires sont similaires à ceux de la précédente étude.

L'objectif principal est de comparer le risque d'hémorragies majeures entre les individus qui switchent de traitement anticoagulant (AVK vers NACO) et ceux qui restent sous AVK, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une fibrillation auriculaire non-valvulaire (FA) ou une thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire. Les objectifs secondaires sont similaires à ceux de la précédente étude.

Schéma de l'étude

Les sources de données sont celles du SNIIRAM et du PMSI. La période de l'étude s'étend de janvier 2011 à décembre 2012. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective appariée de type « exposé/non exposé ». Afin de tenir compte des biais d'indication, les patients des groupes « switch » et « non-switch » seront appariés à raison de 1 individu « switch » pour 1, 2 ou 3 individus « non-switch » sur plusieurs critères : année de naissance, sexe, date de début de l'AVK puis durée d'utilisation d'AVK avant le switch, motif de mise sous AVK (FANV ou TVP/EP), type d'AVK, instabilité d'anticoagulation sous AVK (basée sur le nombre d'INR réalisés 15 jours avant le premier remboursement de NACO), et antécédent de cardiopathies ischémiques, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et d'AVC ischémiques.

Les co-variables utilisées à l'inclusion sont identiques à celles de la précédente étude. Les analyses statistiques utilisées pour comparer les groupes switch/non-switch reposeront sur l'incidence cumulée des événements afin d'estimer l'augmentation ou la diminution des risques d'événements d'intérêt en tenant compte des facteurs de confusion.

Pierre AMBROSI s'enquiert des modalités de définition d'un INR instable, sachant que le positionnement du curseur est difficile.

L'évaluateur de l'ANSM explique que cette variable est en cours de construction. La durée de traitement est examinée. Par exemple, au cours du premier trimestre de traitement par AVK, le taux d'INR souhaitable est fixé à 8 par mois ; l'instabilité peut être définie à partir de 10 INR.

Mahmoud ZUREIK précise que la durée de traitement est également prise en compte. Plutôt que de catégoriser l'instabilité par « oui »/« non », il sera peut-être nécessaire de définir une troisième catégorie « intermédiaire ». La fréquence d'INR est prise en compte pour choisir arbitrairement un cut-off.

Antoine PARIENTE suppose que le « mois de traitement » figurant dans le tableau présenté en page 14 du Power Point se réfère au traitement AVK précédant le switch.

Jean LAFOND estime qu'il est ennuyeux de ne pas connaître les raisons du switch, ce qui rend difficile la quantification des risques pour l'une ou l'autre des molécules dans l'appariement.

Mahmoud ZUREIK rappelle que l'objectif de l'ensemble des facteurs à prendre en compte est bien d'approcher les raisons du switch. Le biais d'indication ne sera jamais totalement résolu. L'appariement n'est pas uniquement fait pour évaluer les risques mais également pour évaluer les caractéristiques des personnes.

Pascale DUGAST suppose que le choix de la fréquence d'INR est lié au fait que les valeurs souhaitées de l'INR ne peuvent pas être obtenues. Il aurait été intéressant de signaler la valeur comparative de l'état normal d'INR (ex. : valeur « normale » attendue au premier mois de traitement).

Mahmoud ZUREIK répond que cette valeur est fixée arbitrairement par exemple à 8 au cours du premier trimestre de traitement par AVK. La bascule intervient à plus de 10.

Pascale DUGAST considère que la différence est faible entre 8 et 10.

Mahmoud ZUREIK comprend les interrogations de la Commission. Une autre limite de ces études est liée à l'analyse de sensibilité sur les décès. Les causes de décès ne sont pas toujours connues : avec les données du SNIIRAM, il est difficile d'associer la prise d'un médicament à l'hospitalisation et la cause médicale du décès. Or certains décès peuvent avoir lieu en dehors de l'hôpital. Avec la CNAMTS, l'ANSM essaie d'obtenir davantage d'information sur les décès. Tout comme le PMSI a été interconnecté avec le remboursement, l'interconnexion avec les causes médicales des décès est un projet.

Michel DOUSTEYSSIER suggère d'intégrer les décès toutes causes aux études.

Géric MAURA confirme que cela sera fait, en combinant l'évènement mesuré (hémorragies..) aux décès toutes causes, intra ou extrahospitaliers.

Mahmoud ZUREIK rappelle que la moyenne d'âge est de 70 ans et que les décès peuvent avoir d'autres causes que l'hémorragie ou l'évènement thromboembolique. Les décès ne peuvent pas être uniquement liés aux NACO ou aux AVK. Idéalement, il serait nécessaire d'avoir connaissance des décès associés à ces médicaments. Pour le moment, les décès toutes causes seront pris en compte dans l'analyse de sensibilité.

Pierre AMBROSI propose à présent à la Commission de synthétiser les deux séances consacrées aux NACO et d'émettre deux avis destinés d'une part à la communauté médicale et d'autre part aux autorités sanitaires, dans l'optique de la conférence de presse prévue le lendemain. Il remercie les représentants de la CNAMTS de leur intervention.

Les représentants des CRPV ont quitté la séance pendant la présentation.

Les représentants de la CNAMTS quittent la séance.

3.1.5. Discussion

Pierre AMBROSI invite la Commission à émettre un avis sur la question que se pose le grand public : à la lumière des données de pharmacovigilance, le rapport bénéfice/risque des NACO paraît-il toujours favorable ?

Thierry VIAL indique qu'il n'est pas inquiet par le risque spécifique posé par les NACO par rapport à ce que l'on attend de tout anticoagulant.

Catherine SGRO ne se sent pas en capacité de répondre à cette question dans l'état actuel du dossier. Elle tendrait à considérer que les éléments de pharmacovigilance rapportés n'amènent pas d'inquiétude particulière. La question de leur utilisation correcte sera investiguée par les études à venir.

Antoine PARIENTE ne relève pas d'éléments inquiétants dans les données de pharmacovigilance. L'absence de comparaison aux AVK ne permet toutefois pas de savoir où se situer pour les hémorragies. En l'absence d'un grand nombre de notifications d'hémorragies graves, rien ne fera reconsidérer le rapport bénéfice/risque sur les données de pharmacovigilance.

Marie-Laure LAROCHE considère que le bénéfice/risque reste favorable, tout en reconnaissant que certaines informations sont manquantes.

Sophie GAUTIER partage cette position. La fonction rénale doit être surveillée tant pour les AVK que pour les NACO. En cas d'hémorragie grave, il n'existe toujours pas d'antidote.

Pierre AMBROSI annonce qu'il soumettra ultérieurement à la Commission un avis sur le besoin de travaux relatifs à la neutralisation de l'effet.

Hélène BERRUE-GAILLARD partage la même analyse que les autres membres de la Commission qui se sont exprimés. Il est nécessaire que l'information soit bien communiquée aux patients sur le sujet.

Jean LAFOND souligne effectivement l'absence « d'antidote » alors que les risques hémorragiques existent.

Michel DOUSTEYSSIER considère que dans le respect des AMM, le rapport bénéfice/risque ne semble pas remis en cause et justifie une surveillance.

Patrick CARLIER estime que ces données ne sont pas inquiétantes en termes de pharmacovigilance. Il a apprécié la présentation des données par les rapporteurs des CRPV impliqués. Il ne saisit toutefois pas une amélioration claire du bénéfice si ce n'est un bénéfice de confort pour le patient et pour le médecin, concernant la gestion des INR.

Pascale DUGAST reste convaincue de l'intérêt de la molécule si elle bien cadrée. Ce débat doit permettre de cadrer l'ensemble des anticoagulants et leurs bonnes pratiques. Elle prône notamment l'utilisation de la bonne forme galénique telle qu'elle est vendue. Elle signale certains cas d'utilisation de comprimés de coumadine coupés en quatre. Il est important de rappeler aux cardiologues et aux médecins de respecter la forme galénique des médicaments.

Véronique MICHOT informe la Commission que les pharmaciens d'officine n'ont pas suffisamment de recul vis-à-vis de ces molécules et sont essentiellement concernés par l'aspect post-chirurgical. Pour le moment, leur bénéfice paraît intéressant.

Loïc DE CALAN estime que sous réserve des indications d'AMM et de la posologie, ces médicaments semblent offrir le même service que les AVK. Il rappelle toutefois qu'ils sont cinq fois plus coûteux que les AVK et estime que ce volet économique devra être pris en compte en termes d'économies de dépenses de santé.

Pierre AMBROSI propose à la Commission de Suivi de voter sur la formulation suivante : « *Dans le respect de l'AMM, le rapport bénéfice/risque des NACO n'est pas remis en cause à la lumière des données de pharmacovigilance* ». Le vote se déroule à main levée.

La Commission de Suivi considère à l'unanimité moins une abstention que dans le respect de l'AMM, le rapport bénéfice/risque des NACO n'est pas remis en cause à la lumière des données de pharmacovigilance. Jean LAFOND s'abstient sur ce vote.

Jean LAFOND explique son abstention par l'existence de deux types de populations : une pour laquelle le rapport bénéfice/risque paraît effectivement favorable, et une autre qui présente des risques hémorragiques avérés.

Pierre AMBROSI propose ensuite à la Commission de demander que tout soit fait pour combler le vide dans la littérature concernant la neutralisation des effets anticoagulants en cas d'hémorragie. Les stratégies ne semblent pas bien définies, avec une crainte des patients et une appréhension de la part des prescripteurs. Il se dit choqué par le fait de devoir attendre l'AHA de 2013 pour voir apparaître des essais de phase 2 d'antidote. Son impression est que les médicaments ont été développés sans que l'antidote soit développé en parallèle.

Sophie GAUTIER suggère plutôt de remplacer « demande que tout soit fait » par « met en garde sur le fait qu'il n'existe pas d'antidote ». L'AMM aurait pu être accordée aux laboratoires sous réserve de développer l'antidote en parallèle.

Pierre AMROSI confirme que cela relève de la responsabilité de la FDA et de l'EMA d'exiger ces prérequis. La Commission peut s'inquiéter de l'absence d'antidote ou aller plus loin et demander que les Agences fassent pression auprès de l'industrie pharmaceutique pour que tout soit fait pour combler ce manque.

Jean LAFOND comprend que des antidotes sont en cours d'essai clinique, ce qui prendra des années.

Pierre AMBROSI indique avoir compris de la littérature que certains laboratoires indépendants ont développé des antidotes, qui ont été soumis aux fabricants. Ces derniers envisageraient des développements conjoints.

Thierry VIAL considère qu'il est nécessaire de conserver un message de prudence : l'existence d'antidote n'arrêtera pas les décès ! Chaque année, 5 000 décès sont liés aux AVK. Dans son CHU, la proportion de décès liés à une hémorragie sous anticoagulants est identique qu'il s'agisse d'AVK ou de NACO.

Marie-Laure LAROCHE revient sur le volet économique et s'inquiète du coût très élevé des anticorps monoclonaux impliqués dans l'antidote. La HAS qui prendra ou non l'engagement de rembourser cet antidote, doit en tenir compte.

Sophie GAUTIER rappelle que le Pradaxa® bénéficie d'une ASMR 5.

Pierre AMBROSI estime qu'il est préférable de parler de neutralisation de l'effet plutôt que d'antidote. Outre les anticorps monoclonaux, des facteurs pro-thrombiniques, moins onéreux, sont également en cours de développement.

Lotfi BOUDALI précise que lors de l'examen européen de l'AMM de ces produits, la question de l'antidote a été discutée. Les éléments qui ont amené l'Europe à autoriser ces NACO en l'absence d'antidote ont été le risque hémorragique associé dans le cadre des études larges et le pronostic des saignements graves rapportés. Les saignements graves survenus n'étaient pas de moins bon pronostic que ceux constatés avec la warfarine. Le groupe de travail consacré aux cas de thromboses de l'ANSM a invité la SFAR et la société française d'hématologie : leurs demandes consistent clairement à disposer de données cliniques sur la prise en charge des saignements. Des propositions de prise en charge sont élaborées actuellement et sont amenées à être consolidées par de nouvelles données. L'ANSM s'attachera à leur fournir ces éléments, à titre indicatif. Ces institutions mettent également en place un observatoire de prise en charge des saignements hémorragiques sous anticoagulants (PHRC coordonné par le CHU de Rennes) et un observatoire de prise en charge des saignements hémorragiques en situation de chirurgie urgente de gestes invasifs à risque hémorragique (SFAR).

Pierre AMBROSI note que dans la littérature il n'est pas démontré avec un bon niveau de preuve que les accidents hémorragiques sous NACO avaient un pronostic égal à celui des accidents hémorragiques sous AVK. Certains patients en insuffisance rénale peuvent mettre jusqu'à 146 heures pour éliminer leur NACO : la gestion de leur hémorragie est très difficile.

Il propose à la Commission de Suivi de voter sur la formulation suivante : « *la Commission s'inquiète de l'absence de stratégie validée de correction des anomalies de l'hémostase sous NACO en cas d'accident hémorragique* ». Le vote se déroule à main levée.

La Commission de Suivi approuve à l'unanimité des votants cette proposition.

Pierre AMBROSI propose à présent un troisième avis sur le fait que le RCP des NACO soit rendu plus accessible et lisible aux praticiens.

Catherine SGRO n'est pas certaine que la Commission puisse intervenir sur le RCP, s'agissant d'une AMM européenne.

Lotfi BOUDALI confirme qu'il s'agit d'une procédure européenne. Des travaux d'harmonisation des RCP sont en cours. Ils ont débuté par les contre-indications et les précautions et mises en garde. Ces produits ont des indications plus larges pour certains, des posologies, des profils et des interactions médicamenteuses différentes. Par contre, il est envisageable lorsque l'Agence mettra à jour ses documents en ligne d'apporter des éléments de clarté sur la posologie, les profils d'interaction, les indications validées. Ces éléments ne se substitueront pas au RCP. Par ailleurs, le plan de minimisation des risques prévoit un guide destiné aux prescripteurs donnant des éléments clairs pour optimiser l'utilisation d'un produit.

Catherine SGRO confirme que les praticiens, notamment généralistes, éprouvent des difficultés pour se repérer entre les modifications de posologies, les diverses indications et l'utilisation dans l'insuffisance rénale. Un guide global simplifié serait le bienvenu. Elle s'inquiète par ailleurs dans le problème d'insuffisance rénale de la possibilité de prescrire jusqu'à une clairance de la créatinine à 15 ml/min. En pratique, les spécialistes seraient plutôt favorables à une contre-indication d'utilisation pour une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. Quelle position adopter face à la clairance de la créatinine ?

Pierre AMBROSI indique qu'il est possible, selon l'AMM, sous précaution, de prescrire le Xarelto® pour des clairances comprises entre 15 et 30 ml/min, ce qui aux yeux de toutes les recommandations

est trop bas. Cette situation est ambiguë pour le prescripteur et cette Commission pourrait émettre le souhait de revoir l'AMM du Xarelto® au niveau européen.

Sophie GAUTIER estime qu'il n'existe pas d'argument à ce jour pour le demander. La Commission peut simplement souligner l'incertitude quant aux décisions à prendre pour une clairance comprise entre 15 et 30 ml/min pour le Xarelto®. L'analyse des cas régionaux pour ce produit donne un tiers d'accidents thrombotiques et deux tiers d'accidents hémorragiques. Les patients ayant fait des accidents thrombotiques ont souvent une clairance basse, du fait de leur âge élevé et malgré une fonction rénale normale. La proposition de revoir l'AMM pourrait avoir comme conséquence un sous-dosage des patients, alors qu'aucun élément ne permet de dire que le Xarelto® est délétère pour une clairance comprise entre 15 et 30 ml/min.

Pierre AMBROSI assure en avoir l'expérience clinique et rappelle qu'au-delà de ses propres expériences, toutes les recommandations sont de ne pas utiliser le rivaroxaban sous 30 ml/min.

Sophie GAUTIER estime que les risques vécus et perçus ne peuvent pas constituer de données épidémiologiques. Par ailleurs, une recommandation ne vaut pas contre-indication.

Pierre AMBROSI ajoute que par définition, ces patients présentant une clairance inférieure à 30 ml/min étaient exclus des études menées sur le rivaroxaban.

Lotfi BOUDALI explique que concernant la limite de 15 ml/min mentionnée dans le RCP, il est de la responsabilité des sociétés savantes médicales de préconiser la non-utilisation de ce produit pour une clairance inférieure à 30 ml/min. Le RCP présente uniquement les informations issues des essais cliniques et ne peut pas systématiquement mettre en contre-indication une situation qui n'a pas été identifiée comme un risque documenté. Les décisions des agences sanitaires s'appuient sur les données dont elles disposent.

Antoine PARIENTE confirme que les données sont insuffisantes pour étayer l'existence d'un risque pour une clairance comprise entre 15 et 30 ml/min s'il s'agit d'un risque perçu. Sur un plan administratif, faute de bilan quantitatif du risque dans la population, il est peu probable qu'une demande de modification aboutisse.

Sophie GAUTIER estime que la fonction rénale peut inquiéter. Clairement, elle peut être altérée dans certains cas avérés de surdosage, mais il ne s'agit pas d'une raison systématique. On ne peut pas affirmer dans l'état actuel des données que la fonction rénale pour le Xarelto® avec une clairance comprise entre 15 et 30 ml/min soit systématiquement associée à un sur-risque hémorragique.

Thierry VIAL ajoute qu'il ne constate pas de surreprésentation de l'insuffisance rénale sévère dans les cas d'accidents hémorragiques rapportés.

Sophie GAUTIER considère que cela n'empêche pas la Commission de souligner la nécessité de respecter les indications précises associées à ces médicaments (Cf. Pradaxa 75® utilisé dans 20 % des patients en FA), que l'ajustement de la posologie à la fonction rénale et que la surveillance régulière de cette dernière semble raisonnable pour ces patients.

Pierre AMBROSI suppose que l'utilisation du Pradaxa 75® est un héritage de l'époque où les doses nécessaires pour traiter la FA n'étaient pas disponibles en pharmacie. De nombreux prescripteurs ont utilisé les doses utilisées en prophylaxie dans les thromboses veineuses en orthopédie pour la FA.

Mahmoud ZUREIK considère ces chiffres avec prudence, car on ne sait pas pour quelles raisons ces patients ont reçu une ou deux fois 75. Les données SNIIRAM ne permettent pas de savoir si un patient a pris une ou deux fois deux comprimés.

Lotfi BOUDALI rappelle que l'AMM a été délivrée aux USA pour des doses plus faibles.

Pierre AMBROSI propose de mettre de côté sa proposition d'avis sur un seuil de clairance auquel prescrire le Xarelto®, faute de consensus et de niveau de preuves suffisant.

Mahmoud ZUREIK propose que, au-delà du RCP qui est difficile à modifier notamment au niveau européen, la Commission souhaite des simplifications via l'information aux prescripteurs.

Pierre AMBROSI considère que la Commission peut émettre le vœu que l'Europe s'attèle à ce chantier.

Catherine SGRO demande si c'est à l'Agence ou à la HAS, via la Commission de Transparence, d'émettre ces fiches de synthèse sur les bonnes pratiques de prescription, l'objectif étant d'arriver à un message commun. Pour les praticiens de terrain, le message est actuellement très difficile à comprendre. Elle souhaite qu'un message cohérent soit produit entre les différentes tutelles, quels que soient leurs champs de compétences.

Mahmoud ZUREIK assure que l'ANSM soutient totalement la recommandation de la HAS.

Patrick MAISON favorise la transmission d'un message simple à la place d'un changement de RCP. Ensuite, des échanges sont prévus avec la HAS. Celle-ci fait ses recommandations en termes de choix. L'utilisation propre du produit est dans le champ de l'ANSM. Une communication doit être faite en commun, notamment à l'occasion de la conférence de presse du lendemain. Si un guide d'utilisation pour accompagner le RCP est élaboré, l'avis de la Commission de Transparence pourra être demandé.

Le communiqué de presse ayant lieu dès le lendemain, Catherine SGRO craint qu'il soit difficile pour les autorités de s'accorder sur un message commun.

Mahmoud ZUREIK explique que ce message de transparence, destiné au grand public et à la presse médicale délivrera l'ensemble des données. Il consistera également à rappeler le respect du bon usage et des recommandations. Il n'y a pas de raison d'émettre une alerte, mais les institutions sont mobilisées pour surveiller ces médicaments utilisés à large échelle. L'ANSM, la HAS et la CNAMTS porteront le même message.

Catherine SGRO insiste sur la nécessité pour les institutions d'aller dans le même sens et surtout de donner des indications pratiques communes aux professionnels de santé.

Patrick MAISON assure que la conférence de presse prévue le lendemain vise à montrer que les agences travaillent ensemble sur le sujet. Ce travail collectif devrait permettre d'aboutir à des indications communes.

Jean LAFOND souhaite que le dossier de presse soit communiqué ultérieurement aux membres de la Commission.

Mahmoud ZUREIK accepte. L'ANSM publiera l'étude d'utilisation par la CNAMTS, l'évolution des ventes AVK et NACO et la synthèse du comité technique de pharmacovigilance sur le suivi du Pradaxa® et du Xarelto®.

Pierre AMBROSI propose en dernier lieu à la Commission d'émettre un avis sur la proposition suivante : « *la Commission rappelle qu'il n'y a pas d'indication à remplacer les AVK par NACO quand le patient est correctement stabilisé sous AVK* ».Le vote a lieu à main levée.

La Commission de Suivi approuve à l'unanimité des votants cette proposition.

Avis de la commission :

- Dans le respect de l'AMM, la commission de suivi du bénéfice/risque considère le rapport bénéfice/risque des NACO n'est pas remis en cause à la lumière des données de la pharmacovigilance
- la commission s'inquiète de l'absence de stratégie validée de correction des anomalies de l'hémostase sous NACO en cas d'accident hémorragique
- la commission rappelle qu'il n'y a pas d'indication à remplacer un AVK par un NACO chez un patient stabilisé sous AVK.

Mahmoud ZUREIK souhaite pouvoir communiquer les différents avis de la Commission de suivi lors de la conférence de presse.

Pierre AMBROSI accepte.

3.2. Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion du 04 au 07 novembre 2013 (pour information)

Médicaments contenant de la diacéréine (ART 50 et génériques)

Le PRAC avait initié en novembre 2012 une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la diacéréine. La diacéréine est commercialisée en France sous le nom d'Art 50® et de Zondar® et est autorisée depuis 1992 dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou. En 2008, à la suite d'un processus de réévaluation des anti-arthrosiques d'action lente, l'information contenue dans le résumé des caractéristiques du produit a été mise à jour. Malgré les mesures prises, le suivi effectué par l'ANSM a montré que les effets indésirables persistaient (effets gastro-intestinaux sévères et fréquents et hépatiques rares mais parfois graves). Par ailleurs, l'efficacité sur la douleur et l'amélioration fonctionnelle de l'arthrose ne sont que faiblement démontrées. A la suite d'un nouveau processus de réévaluation du rapport bénéfice/risque conduit en 2012 au niveau national - voir ci-joint le verbatim de la Commission d'Autorisation de mise sur le marché du 12 juillet 2012 -, la France a souhaité porter ce dossier au niveau européen. L'Espagne et la France étaient en charge de l'évaluation.

Après présentation des résultats de l'évaluation, les membres du PRAC, en accord avec l'analyse de la France, ont voté pour un rapport bénéfice/risque défavorable. La recommandation du PRAC en faveur d'une suspension de l'autorisation de mise sur le marché sera examinée par le CMDh en décembre. En l'absence de consensus, la position de la majorité du CMDh1 sera transmise à la Commission européenne qui aura 60 jours pour rendre sa décision.

Sans attendre la fin du processus réglementaire, l'ANSM recommande aux professionnels de santé de prendre en compte dès maintenant les résultats de cette évaluation dans leur pratique quotidienne, de ne plus initier de traitement par diacéréine et d'envisager quand cela est nécessaire un relais par une thérapeutique alternative chez les patients actuellement sous traitement.

Médicaments utilisés dans le double blocage du système rénine-angiotensine : réévaluation du rapport bénéfice/risque

Cette réévaluation initiée par l'Italie en mai 2013 fait suite à la publication d'une méta-analyse récente sur le double blocage du système rénine-angiotensine montrant que le double blocage augmente le risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale. Ces effets indésirables surviennent alors même qu'il n'y a pas d'efficacité en termes de réduction de la mortalité toutes causes confondues ou de la mortalité cardiovasculaire même si l'on retrouve une diminution du nombre d'hospitalisations pour défaillance cardiaque.

L'analyse des données a pour objectif d'analyser les bénéfices et les risques du double blocage et s'attache particulièrement à une analyse chez les populations à risque, diabétiques ou insuffisants rénaux. L'Italie est en charge de la réévaluation avec plusieurs autres Etats membres.

Le dossier a été présenté pour la première fois au PRAC de novembre. Les premières analyses suggèrent de contre-indiquer l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II avec l'aliskiren en cas d'insuffisance rénale ou de diabète ; de déconseiller le double blocage chez tous les patients, et dans les situations exceptionnelles où le double blocage doit être réalisé, il serait nécessaire de réaliser une surveillance biologique (kaliémie et créatininémie) et clinique (tension artérielle).

Cependant, aucune action réglementaire ne sera prise avant l'obtention de données complémentaires et l'avis d'un comité d'experts. Le dossier devrait être rediscuté au PRAC en 2014.

4. Questions diverses

Pas de question diverse.

La Commission de décembre n'aura pas lieu.

La séance est levée à 16 heures 35.