

Secrétariat des Commissions

Commission de suivi du rapport entre
les bénéfices et les risques des
produits de santé

Compte-rendu de la réunion n° 5 du 29 octobre 2013

PARTICIPANTS

Membres de la Commission présents:

Pierre AMBROSI
Patrick CARLIER
Michel DOUSTEYSSIER
Pascale DUGAST
Jean LAFOND
Marie-Laure LAROCHE
Antoine PARIENTE
Thierry VIAL

Membres de la Commission excusés :

Hélène BERRUE-GAILLARD
Loïk DECALAN
Sophie GAUTIER
Philippe LABRUNE
Véronique MICHOT
Catherine SGRO

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

David MORELLE, DSAI, chef du pôle coordination conseil et commissions (COCOM)
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire, pôle COCOM
Patricia ESTRELLA, gestionnaire, pôle COCOM
Hédia MIZOURI gestionnaire, pôle COCOM
Béatrice PETRINI coordonnateur, pôle COCOM

Intervenants de l'ANSM :

Mouna ABANE, CARDIO
Kim BOUILLON, STRAT
Denis BOUCAUD-MAITRE, CARDIO
Céline DRUET, directrice adjointe de la direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO)
Bénédictte HAY, CARDIO
Sara MIRANDA, STRAT
Béatrice POROKHOV, CARDIO
Isabelle ROBINE, SURV
Béatrice SAINT-SALVI, EVAL
Christel SAUSSIER, STRAT

Mahmoud ZUREIK, directeur de la direction de la Stratégie et des affaires internationales (STRAT)

Autres participants de l'ANSM:

Patrick MAISON, directeur adjoint de la direction de la surveillance (SURV)

Cécile DELVAL, directrice de la direction de l'évaluation (EVAL)

Muriel ECHEMANN (CARDIO)

Stéphanie HUEBER, EVAL

Héloïse MIGNOT, CARDIO

Isabelle YOLDJIAN, Chef de produit Endocrinologie, gynécologie, urologie (CARDIO)

Autres participants :

Holi WARIN, rédactrice société UBIQUS

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Marion NAVARRO, Films de l'Arche

Ordre du jour

I.	Approbation du compte-rendu de la commission du 24 septembre 2013.....	4
II.	Annonce des conflits d'intérêts.....	4
III.	Dossiers thématiques.....	4

La séance est ouverte à 13 heures 20 sous la Présidence de Pierre AMBROSI.

En préambule, Pierre AMBROSI informe la Commission que Madame Michaud a été nommée membre de la commission en tant que pharmacien d'officine en remplacement de Madame Thierry

I. Approbation du compte-rendu de la commission du 24 septembre 2013

Pierre AMBROSI invite les membres de la Commission à transmettre leurs éventuelles remarques sur le compte rendu de la Commission du 24 septembre 2013.

Pascale DUGAST souhaite que l'orthographe de son prénom soit corrigée.

Le procès-verbal de la Commission du 24 septembre 2013 est approuvé à l'unanimité des membres présents, sous réserve de l'intégration de la correction demandée par Pascale Dugast.

II. Annonce des conflits d'intérêts

Les conflits d'intérêts ont été vérifiés en amont de la séance et sont énoncés au fur et à mesure de la présentation des dossiers thématiques.

III. Dossiers thématiques

1. Incrélines et risque pancréatique

David MORELLE indique avoir préalablement identifié un conflit d'intérêt important concernant Patrick Carlier. Il invite ainsi ce dernier à quitter la salle durant l'examen du dossier incrélines et risque pancréatique.

Patrick CARLIER explique qu'il est intervenu lors d'une formation médicale continue (FMC) nationale diligentée par la société française de médecine générale en partenariat avec le laboratoire Astra-Zeneca. Cette soirée, consacrée aux urgences cardiologiques et non à un médicament, s'est déroulée sans représentants du laboratoire. Les coordonnateurs étaient indemnisés par Astra-Zeneca. Patrick CARLIER a ainsi perçu 180 euros. Il signale que sa participation précédente à deux autres événements similaires ne l'avait pas obligé à quitter la séance pour conflits d'intérêts.

Patrick CARLIER quitte la salle.

Entre mars et juillet 2013, une évaluation européenne du risque pancréatique associé aux incrélines a été menée. Les incrélines regroupent usuellement les inhibiteurs DPP4 par voie orale et les analogues du GLP-1 sous forme parentérale. Un million de patients diabétiques de type 2 en bénéficient. Les incrélines stimulent la libération d'insuline du pancréas par les cellules bêta et diminuent la sécrétion du glucagon par les cellules alpha. Elles ont un bénéfice certain sur la glycémie, elles provoquent peu d'hypoglycémie et ont un effet neutre sur le poids, voire entraînent une perte de poids.

a. Données de pharmacovigilance

Depuis la mise sur le marché en 2007, un signal élevé de pancréatite a été constaté en pharmacovigilance. Ce problème est déjà mentionné dans le RCP de toute la classe médicamenteuse. Le signal a néanmoins été revu suite à la publication de Butler et al. de 2013.

Des milliers de cas de pancréatite ont été rapportés depuis 2007, ainsi que des centaines de cas de cancers du pancréas. Une étude cas/non-cas a été réalisée à partir de la base nationale de pharmacovigilance. Les

cas sont les effets indésirables graves représentés par les pancréatites et les non-cas correspondent à tout autre effet indésirable grave. Il a été constaté que les pancréatites sont trente fois plus rapportées que les autres effets indésirables graves pour les analogues du GLP-1 et quinze fois plus rapportées pour les incrétines.

b. Données non-cliniques

Les données non-cliniques des dossiers d'AMM ne montrent pas d'action toxicologique ni carcinogéniques associée aux incrétines au niveau du pancréas. Des études ont pourtant été menées jusqu'à deux ans, notamment avec de fortes doses de liraglutide chez le rat, le singe et la souris. Quelques dossiers font état d'une hausse du poids du pancréas et d'une hypercellularité avec parfois une augmentation de la masse de cellules β sans changements pathologiques après examen histologique. A noter, les études de sécurité animale à long-terme ont été menées chez les animaux non-diabétiques.

Néanmoins, des données académiques de l'équipe de Butler et al. avancent un rationnel physiopathologique pouvant expliciter un risque pancréatique : une stimulation excessive de la voie du GLP-1 peut entraîner une prolifération des cellules ductales du pancréas exocrine pouvant causer des lésions pré-cancéreuses de type panIN et pouvant aboutir parfois à un adénocarcinome du pancréas. Ce rationnel a été constaté notamment dans une étude avec de l'exénatide utilisée durant 12 semaines, sur un modèle murin de pancréatite chronique.

L'équipe de Butler a publié en mars 2013 une analyse histologique effectuée à partir de pancréas humains issus d'une banque de donneurs. Ont été considérés :

- 8 pancréas de patients diabétiques traités par incrétine ;
- 12 pancréas de patients diabétiques non traité par incrétine ;
- 14 patients témoins non diabétiques.

Ont été observés :

- une augmentation du nombre de cellules α -canalaires sous incrétines ;
- des îlots hyperplasiques avec un marquage préférentiel à glucagon pour 7 des 8 patients sous incrétines ;
- une tumeur neuroendocrine chez un patient sous sitagliptine (sachant que la prévalence des tumeurs neuroendocrines est extrêmement faible en population générale) ;
- des microadénomes chez deux autres patients sous incrétines.

Un groupe d'experts européens a cependant identifié des biais méthodologiques majeurs de l'étude de Butler, liés au nombre limité des cas et, surtout, à la comparabilité des groupes. Cinq des membres du groupe témoin des diabétiques ont été diagnostiqués comme diabétiques à l'âge de 20 ans ou moins et deux patients sont décédés suite à une acido-cétose. On ignore ainsi si le groupe témoin est composé de diabétiques de type 1 ou 2. En outre, les groupes ne sont pas comparables en termes d'âge, de durée du diabète et de sexe.

Aussi, le CHMP a considéré que cette étude était intéressante mais qu'elle n'apportait pas de preuves supplémentaires concernant un risque cancérigène des incrétines.

c. Données cliniques

L'incidence des pancréatites est estimée entre 60 et 422 cas/patients-années selon les publications. Le risque de pancréatite est considéré comme doublé chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques. Dans les dossiers d'AMM toutefois, les cas sont assez rares et on observe généralement un nombre un peu plus important de pancréatites sous incrétines que sous comparateurs (placebo ou comparateurs actifs). A la réunion de l'EASD (*European association for the study of diabetes*) en septembre 2013, une méta-analyse réalisée par l'équipe de Boyle a trouvé un ratio de 1,27 du risque de pancréatite par rapport aux comparateurs avec un intervalle de confiance de 0,97-1,66.

Les cas de cancer du pancréas mis en évidence dans les dossiers d'autorisations de mise sur le marché sont trop rares et les études cliniques sont en outre trop courtes pour mettre en évidence un sur-risque de cancer éventuel associé à ces deux classes.

En septembre 2013, les deux premières études de morbidité sur les incrétines ont été publiées, dans le cadre des dossiers d'autorisation des antidiabétiques. Elles n'avaient toutefois pas pour objectif direct

d'évaluer le risque pancréatique. L'étude SAVOR a comparé la saxagliptine versus le placebo chez environ 16 000 patients suivis en moyenne pendant deux ans. Le nombre de pancréatites est de 24 versus 21. Les cancers du pancréas sont moins nombreux (5 versus 12). La deuxième étude, EXAMINE, a comparé l'alogliptine versus le placebo et a inclus 5 380 patients suivis durant 18 mois. Le nombre de pancréatites, avec le premier est de 17 cas versus 12. Aucun cas de cancer du pancréas n'a été noté.

Enfin, les études épidémiologiques sont assez contradictoires. Les anciennes études ne montreraient pas de sur-risque de pancréatites mais l'étude la plus récente et la plus puissante (incluant plus d'un million de personnes diabétiques) suggère un risque doublé de pancréatite associé à l'exénatide et à la sitagliptine.

Le CHMP a donc conclu que l'étude de Butler n'apportait pas de preuves supplémentaires sur le risque carcinogénique des incrétines. Le risque de pancréatite est déjà mentionné dans les RCP, tandis que les données actuelles ne suggèrent pas d'augmentation du risque de cancer du pancréas. Par ailleurs, un certain nombre d'actions sont en cours dans les plans de gestion de risque :

- quatre études de morbi-mortalité, comprenant un comité d'adjudication indépendant des événements pancréatiques ;
- cinq études épidémiologiques ;
- projet SAFEGUARD de l'Union européenne destiné à surveiller le risque cardio-vasculaire et le risque pancréatique de tous les anti-diabétiques sur la base de données européennes et américaines.

Les premiers résultats de ce dernier projet sont attendus pour 2014.

En France, le dossier a été présenté en groupe de travail et en CTPV (comité technique de pharmacovigilance). Ses conclusions sont globalement identiques à celles du CHMP. Néanmoins, deux contre-indications ont été proposées, en premier lieu chez les patients avec antécédents de pancréatites. Selon les données de pharmacovigilance en effet, la plupart des cas de pancréatites se produisaient chez des personnes ayant des antécédents bilio-pancréatiques. Seule une mise en garde a été retenue par le CHMP, formalisée ainsi : « *des précautions doivent être prises chez les patients avec un antécédent de pancréatite.* » Une contre-indication d'association des analogues GLP-1 et des inhibiteurs des DPP-4 a également été proposée, considérant que l'association de ces deux classes majorerait le risque pancréatique. Le CHMP a cependant estimé que l'association de ces deux classes n'étant pas indiquée, une contre-indication n'était pas pertinente.

En tout état de cause, toutes les incrétines sont surveillées à long terme par un CRPV. S'agissant spécifiquement du risque de cancer de pancréas, les études européennes en cours ne paraissent pas suffisamment puissantes pour permettre de détecter un sur-risque. Il est ainsi envisagé de réaliser une étude épidémiologique concernant l'association incrétines et survenue de cancer du pancréas sur le SNIIRAM.

Pierre AMBROSI demande quel est le bénéfice clinique avéré des incrétines.

L'évaluateur de l'ANSM fait état d'un bénéfice net sur la glycémie, qui est un surrogate sur les complications microvasculaires, ainsi qu'une moindre incidence des hypoglycémies par rapport aux sulfamides. Un bénéfice sur le poids est également constaté.

Jean LAFOND s'enquiert du sens des qualificatifs utilisés tels que « *rare, faibles cas...* ».

L'évaluateur de l'ANSM explique que les cas sont considérés comme très rares du fait de la durée et de l'importance de l'exposition lors des essais cliniques. En post AMM, c'est l'absence d'exhaustivité des cas survenus qui justifie de tels qualificatifs. L'importance de la sous-notification est en outre inconnue.

Dans l'attente des résultats de l'étude du SNIIRAM, Thierry VIAL attire l'attention de la Commission sur la nécessité d'anticiper la réflexion concernant le niveau de risque ou de sur-risque acceptable vis-à-vis du bénéfice défini sur la base de critères intermédiaires.

L'évaluateur de l'ANSM pense qu'il est impossible de répondre immédiatement à cette problématique.

Mahmoud ZUREIK confirme que la balance bénéfice-risque sera évaluée au regard des résultats à venir. Pour l'heure, le potentiel de risque ne peut être quantifié.

Thierry VIAL pense que les variations seront de faible ampleur.

Mahmoud ZUREIK indique qu'au regard de la faible fréquence du cancer du pancréas, il n'est pas certain que l'étude du SNIIRAM puisse détecter un risque relatif de 1,1 à 1,3 soit une augmentation du risque de 10 à 30 %.

Pierre AMBROSI aimerait des précisions concernant l'étude du SNIIRAM.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le projet d'étude sur le SNIIRAM en est à un stade préliminaire.
Informations sur cette étude - non publiées

Pierre AMBROSI signale qu'aucun résultat ne sera disponible avant 10 ans. En effet, rien ne montre un déclenchement rapide d'un cancer du pancréas sous incrélines. Il retient qu'une incertitude subsistera quant aux éventuels effets précancéreux de ces molécules au long cours.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que d'après les données d'exposition renseignées dans les notifications spontanées de cancers, le délai moyen de survenue était d'environ un an. Un effet facilitateur précoce peut ainsi être suggéré même en l'absence de certitudes quant à l'effet carcinogène à long terme.

Antoine PARIENTE demande si cette étude portera également sur l'autre risque identifié de pancréatite.

Mahmoud ZUREIK explique que le diagnostic de pancréatite à partir de bases de données est peu fiable. Ensuite, Mahmoud ZUREIK souhaite relativiser les limites présentées concernant l'étude du SNIIRAM. En effet, l'existence d'un facteur de confusion ne change pas obligatoirement la relation entre l'exposition et la pathologie. En outre, le poids est un faible facteur de risque de cancer du pancréas. Une méta-analyse des données disponibles a en effet montré que pour une augmentation de l'IMC de 5 unités soit une augmentation de poids d'environ 15 kilogrammes, le risque de cancer augmentait de risque de 10 %. Enfin, une distinction des gliptines sera faite au niveau de l'analyse des données entre analogues de GLP-1 et inhibiteurs des DPP4. Les résultats seront interprétés en fonction de, la cohérence des données.

Pierre AMBROSI invite les participants à commenter la position de la France. De nombreuses pancréatites qu'il constate n'étant pas liées à un médicament, il s'interroge sur le bien-fondé d'une contre-indication en cas d'antécédents de pancréatites.

Pascale DUGAST indique ne pas connaître le risque clinique de déclencher une pancréatite sur un terrain à risque. Elle préférerait s'abstenir à ce sujet, à moins de données complémentaires. Par ailleurs, elle remarque que la gravité de la pancréatite n'a pas été détaillée. Elle précise ne pas être opposée à la formulation de contre-indication. Par ailleurs, elle se demande si les deux classes médicamenteuses doivent être étudiées en même temps alors que leurs pharmacologies diffèrent et que le bénéfice notamment sur le poids de chacune des classes est différent.

S'agissant de la gravité, L'évaluateur de l'ANSM indique que les cas sont insuffisamment renseignés mais une forte proportion de notifications spontanées fait état uniquement des douleurs abdominales et d'une augmentation de la lipase. L'évolution est généralement favorable. Quelques rares cas de pancréatites nécrosantes gravissimes ont été constatés.

Pierre AMBROSI l'interroge sur la prédisposition à la survenue d'une pancréatite sous ce type de médicaments après une pancréatite banale c'est-à-dire lithiasique.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'il pourrait s'agir plus de séquelles de l'inflammation pancréatique résultant d'une pancréatite d'autres causes et de l'effet prolifératif endoductal endocanalair avec une hyperplasie des acinis qui sont destructurés. Des éléments mécaniques, séquellaires favorisant, à l'occasion de l'exposition en particulier aux analogues GLP1, le risque de pancréatites seraient en cause.

Michel DOUSTEYSSIER ne souhaite rien ajouter de particulier.

Jean LAFOND demande si la France suivra la position de l'Europe concernant l'information du patient sur les symptômes caractérisés d'une pancréatite aiguë.

Pierre AMBROSI signale qu'il est difficile même pour un clinicien d'identifier une pancréatite.

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'il est très difficile de diagnostiquer une pancréatite aiguë. Dans 90 % des cas, une douleur abdominale, très peu spécifique, est signalée. L'augmentation des enzymes pancréatiques est plus tardive. C'est un ensemble d'arguments cliniques et pharmacologiques qui doivent faire évoquer, consulter et confirmer le diagnostic.

Marie-Laure LAROCHE précise avoir eu toutes les réponses à ses questions.

Antoine PARIENTE trouve l'étude sur le SNIIRAM pertinente car seule cette base permettra de mettre en évidence l'éventuelle existence d'un risque, même faible. S'agissant de la mise en garde du CHMP, il s'interroge sur la nature des précautions à prendre en cas d'antécédent de pancréatite.

Thierry VIAL trouve également que la rédaction du CHMP n'est pas suffisamment claire. Il estime que soit le risque existe et il faut contre-indiquer soit il ne faut rien écrire. Evoquant la notification spontanée, il souhaiterait connaître la prévalence des antécédents pancréatiques dans la population concernée. Par ailleurs, aucun rationnel, mécanisme pharmacologique ou toxicologique ne semble démontrer le fait qu'un antécédent de pancréatite favorise la survenue d'une pancréatite médicamenteuse. Thierry VIAL trouve la position française forte et manquant d'arguments.

Pierre AMBROSI estime que la première contre-indication n'a pas de conséquences majeures. Elle n'écartera que de rares personnes. Ce principe de précaution ne le choque pas. La seconde contre-indication concernant l'association analogues GLP-1 et inhibiteurs des DPP4 ne lui paraît pas non plus absurde sachant que cette association ne paraît pas logique.

Pascal DUGAST s'étonne également de cette association et demande si elle a été étudiée et constatée.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les laboratoires n'ont pas fait ce type de demande. Des études ont été menées à ce sujet. Notamment, une étude clinique publiée récemment montre un avantage au moins sur la glycémie à associer ces deux classes.

Patrick CARLIER rejoint la Commission à la fin des échanges concernant les incrétines et le risque pancréatique.

2. Insuline glargine et risque de cancer

Antoine PARIENTE indique avoir participé, en tant que co-investigateur, à une étude relative à l'insuline glargine et risque de cancer réalisée par le centre d'investigation clinique pluridisciplinaire (CICp) du CHU de Bordeaux et financée par Sanofi. Cela a été signalé au Secrétariat de la Commission et cela constitue un conflit d'intérêt mineur

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que l'insuline glargine est indiquée dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de deux ans. Elle est analogue de l'insuline humaine d'absorption lente et de longue durée d'action. L'utilisation des insulines dans la prise en charge du diabète de type 2 s'accroît depuis notamment la publication des résultats de l'étude UKPDS en 1998 montrant un bénéfice cardiovasculaire associé à un contrôle glycémique intensif. Cette utilisation a également été favorisée par la mise à disposition des insulines d'action lente, en 2000 pour l'insuline glargine et en 2004 pour l'insuline Detemir.

Selon les bases de données de l'assurance maladie, l'insuline glargine serait utilisée par 500 000 patients en France.

a. Contexte

Durant l'été 2009, 4 études épidémiologiques sont parues dans la revue *Diabetologia*, évoquant un risque de cancer associé à l'insuline glargine. Elles utilisent toutes des bases de données médico-administratives. La première, une étude allemande montrait une hausse du risque de cancers toute localisation confondue suite à l'utilisation de l'insuline glargine. Trois autres études dans trois autres pays européens ont ensuite été menées et publiées.

L'augmentation du risque de cancer était dose dépendante dans l'étude allemande pour des doses quotidiennes croissantes, le risque relatif variant de 1,09 à 1,31.

En Suède et en Ecosse, le risque de cancer, cancer du sein ou de tous cancers respectivement, était significativement augmenté quand la glargine était utilisée en monothérapie. Dès que la glargine était associée à d'autres insulines, aucune augmentation du risque de cancer n'était observée. L'étude anglaise, la seule à comparer la glargine à l'insuline humaine d'action lente, n'a pas montré d'excès de risque de cancer.

Ces quatre études ont provoqué un vif débat autour de ce risque de part l'incohérence des résultats intra et inter études mais aussi de leurs méthodologies. Les principales limites méthodologiques concernent les durées de suivi courtes, inférieures à deux ans et le choix non pertinent des groupes de comparaison (utilisation d'une insuline en monothérapie) Enfin, de nombreuses méthodes analytiques de l'étude allemande ont été jugées inappropriées. Malgré ces limites, compte-tenu de la plausibilité biologique du fait de l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'IGF-1, l'Agence européenne (EMA) a demandé au laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM de mener un programme d'études épidémiologiques afin d'investiguer ce risque. Les études dont les protocoles ont été validés par l'EMA, ont été conduites par des équipes indépendantes entre 2009 et 2012. Parallèlement, l'Agence nationale – anciennement l'AFSSAPS - a demandé en 2011 à la CNAM de mener une étude sur ses bases de données.

Dans le cadre de l'évaluation européenne de ce risque, menée entre 2009 et 2013, la totalité des études disponibles a été prise en compte. Ne seront présentées ci-dessous que les quatre études conduites à la demande des autorités.

b. L'étude française fondée sur les bases de données de la CNAM

Le protocole de l'étude française a été discuté par l'ancien groupe d'experts en épidémiologie et en méthodologie de l'Agence (GT Plan de Gestion des Risques – Pharmacoépidémiologie). Elle portait sur des données de remboursement du SNIIR-AM chaînées avec les données d'hospitalisation du PMSI. Suite à la première étude finalisée quelques mois après la demande, une prolongation de l'étude a été demandée à la CNAM afin de disposer d'un suivi plus long des patients et qui a été finalisée en 2012. Cette étude de cohorte du type exposés non exposés, a inclus des sujets diabétiques de type 2 âgés de 40 à 79 ans ayant initié un traitement par insuline glargine, détemir ou insuline humaine entre 2007 et 2009. L'analyse principale portait sur tous les cancers, toutes localisations confondues et sur le cancer du sein au regard des résultats des quatre études de 1999, plus significatifs pour cette dernière localisation. En analyse secondaire, les cancers colorectal et de la prostate ont été étudiés. L'ajustement a été limité aux variables disponibles, notamment âge, sexe, autres traitements par antidiabétiques oraux, traitement hormonal de substitution, ancienneté du diabète si le patient est bénéficiaire d'une affection de longue durée (ALD), dépistage du cancer par mammographie, PSA ou coloscopie et indice de défavorisation sociale. L'étude a concerné plus de 70 000 individus suivis en médiane à 3,4 ans.

Les résultats pour le cancer du sein sont incohérents. Le risque de cancer du sein est significativement accru chez les patients traités par l'insuline glargine uniquement dans les analyses tenant compte des doses cumulées et des doses quotidiennes moyennes. Le risque relatif peut s'élever en effet à 1,61 pour des doses cumulées au-delà de 37 000 UI et il est supérieur à 1,50 pour des doses quotidiennes moyennes supérieures à 34 000 UI. Cependant, aucune association entre utilisation de l'insuline glargine et le cancer du sein n'a été mise en exergue quand l'exposition à l'insuline était mesurée en termes de durée de traitement. Des résultats similaires ont été trouvés pour l'insuline detemir. Aucune association n'a été montrée pour l'insuline humaine.

Pour le cancer colorectal, les résultats sont également incohérents. Le risque augmente avec l'insuline glargine pour des doses quotidiennes élevées mais l'association n'est pas démontrée en termes de doses cumulées ou de durée de traitement. Les résultats sont également incohérents pour la detemir. Enfin, aucune association n'a été trouvée entre l'insuline humaine et le cancer colorectal.

La principale limite de l'étude française tient à la difficulté d'interpréter les résultats compte-tenu d'une part de la non-convergence des analyses par durée de traitement et par dose (cumulée ou moyenne) et de l'ajustement impossible sur certains facteurs de risque importants, notamment l'indice de masse corporel (IMC), l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et l'insulinorésistance, d'autre part.

c. Etudes menées dans le cadre du plan de gestion des risques européen

Etude de cohorte nord-européenne

Des bases de données de cinq pays européens ont été analysées séparément dans chaque pays, et les résultats ensuite groupés. Les événements étudiés étaient le cancer du sein, de la prostate, colorectal ou toutes localisations confondues. Plus de 447 000 utilisateurs d'insuline dont quasiment un tiers d'initiateurs ont été inclus, avec la moitié atteints de diabète du type 2. La durée moyenne de suivi était de trois ans. L'ajustement a été limité aux variables disponibles telles que l'utilisation d'autres antidiabétiques oraux comme la metformine, l'IMC ou le tabac. L'indice masse corporel et la consommation de tabac n'étaient disponibles que dans deux pays, pour un total de 60 % des patients. D'autres variables comme les facteurs hormonaux, la consommation d'alcool et les antécédents de cancer n'étaient pas disponibles. L'étude n'a pas montré d'association entre utilisation d'insuline glargine et la survenue de cancer, toutes localisations confondues ou par localisation dans la population des utilisateurs prévalents. En revanche, quand l'analyse était limitée aux nouvelles utilisatrices de l'insuline glargine, un surrisque du cancer du sein a été trouvé avec l'insuline glargine, avec un hasard ratio (HR) de risque de 1,29. En comparant l'insuline glargine seule aux autres insulines lentes, le surrisque n'apparaît plus.

Etude de cohorte californienne

Cette deuxième étude de cohorte conduite sur les bases de données d'une organisation de soins californienne concerne également le cancer du sein, le cancer colorectal et toutes localisations confondues. Plus de 115 000 utilisateurs d'insuline dont 46 000 initiateurs ont été inclus. Parmi ces derniers, 6 500 étaient des initiateurs de la glargine contre 39 700 initiateurs de NPH. La durée moyenne d'utilisation d'insuline glargine dans cette étude était limitée à un peu plus d'un an. L'ajustement incluait des données biologiques (HbA1c) et l'IMC. L'analyse de la population prévalente, n'a pas montré d'association significative. Cependant, comme dans l'étude européenne, en limitant l'analyse aux nouvelles utilisatrices d'insuline, une augmentation du risque de cancer du sein de 30% a été retrouvée avec l'insuline glargine. Ce sur-risque serait durée-dépendant, avec un RR de 2,2 avec pour des durées d'exposition supérieures à deux ans.

Etude cas-témoins ISICA

Cette étude cas-témoins, menée en France, au Canada et en Angleterre a inclus un total de 775 cas de cancers du sein diagnostiqués chez des patientes diabétiques entre janvier 2008 et juin 2009. Ils ont été appariés à 3 050 témoins, sur plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, la date de diagnostic et le type de prise en charge (par médecin généraliste ou spécialiste). Les insulines étudiées étaient : l'insuline glargine, lispro, aspart et insuline humaine. L'exposition à l'insuline dans les huit ans précédant le cancer a été mesurée lors d'un entretien avec le patient ou en analysant leurs ordonnances et dossiers médicaux ou d'assurance. L'ajustement s'est fait sur plusieurs facteurs de confusion potentiels, notamment socio-démographiques mais aussi tabagisme, alcool, exercice physique, antécédents personnels ou familiaux de cancer, facteurs hormonaux, IMC, exposition à d'autres médicaments. La durée moyenne d'utilisation d'insuline glargine était de 3,3 ans.

Aucun risque accru de cancer du sein n'a été trouvé avec l'utilisation de l'une des insulines à l'étude. Aucune différence de risque n'a été observée entre l'insuline glargine et les autres insulines.

L'ensemble des études disponibles a été évalué par l'Agence européenne qui a conclu en mai 2013, que le signal de 2009 n'était pas confirmé, compte-tenu des résultats des nouvelles études pharmacoépidémiologiques, et des données de carcénogénicité et de mitogénicité disponibles. Néanmoins, la surveillance du risque doit être poursuivie

Pierre AMBROSI rappelle que la Lantus a constitué un réel progrès thérapeutique dont les patients bénéficient quotidiennement. Il faut en tenir compte pour évaluer le bénéfice-risque. Pour sa part, il lui apparaît que l'on arrive au terme d'une évaluation globalement rassurante, même si elle n'exclut pas le maintien d'une surveillance au long cours.

Jean LAFOND souhaite savoir si les bases de données de la CNAM contiennent tous les indicateurs nécessaires pour garantir la pertinence des résultats des études.

Mahmoud ZOUREIK précise que les données de la CNAM constituent un des axes d'études possibles qui doivent être complétées par d'autres études. L'ensemble des études, tant nationales qu'européennes, donne un faisceau d'arguments pour permettre d'obtenir un avis.

Dans l'attente des intervenants devant présenter les nouveaux anticoagulants oraux, Pierre AMBROSI indique que l'avis n°2013 de la Commission relatif aux contraceptifs oraux combinés, remis ce jour sur table, est à valider. Il demande si les participants ont, comme lui, eu le temps de le lire. Pierre AMBROSI explique que l'avis résume le compte-rendu de la séance et tient compte non seulement de l'avis de la majorité mais aussi des avis minoritaires.

Pascale DUGAST constate que les échanges par messages électroniques n'ont pas été retraduits.

Pierre AMBROSI signale qu'il s'agit d'une synthèse. Le compte-rendu, lui, est plus long. Pierre AMBROSI souligne que l'avis fait bien part des dissonances.

David MORELLE précise que les commentaires transmis par mail ont été transférés aux équipes au fur et à mesure. Ils sont à distinguer de l'avis et du compte-rendu.

3. Nouveaux anticoagulants oraux : présentation et discussion des grandes lignes du plan d'action

Céline DRUET présente le plan d'action prévisionnel relatif aux nouveaux anticoagulants oraux (NACOs). Elle rappelle que la première indication pour laquelle une AMM a été octroyée concerne la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, pour le PRADAXA, puis le XARELTO puis l'ELIQUIS.

Une extension d'AMM a ensuite été obtenue pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non vasculaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque.

Le XARELTO a obtenu deux autres indications dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires en prévention secondaire et en prévention des événements athérombotiques chez des patients adultes, suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en co-administration avec l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou en association avec clopidogrel ou ticlopidine.

Un suivi européen de pharmacovigilance est en cours, se traduisant par des rapports semestriels actualisés de pharmacovigilance (PSURs). Les derniers PSURs évalués par le PRAC en octobre 2013 pour le PRADAXA et XARELTO et en juin 2013 pour ELIQUIS, n'ont pas montré d'augmentation du taux de notification des accidents hémorragiques sous NACO par rapport aux précédents PSURs.

Un plan de gestion des risques européen pour chaque spécialité prévoit :

- une surveillance renforcée des effets indésirables d'intérêt (hémorragies, hépatotoxicité, infarctus du myocarde) ;
- des études observationnelles non-interventionnelles, des études d'utilisation, des enquêtes prescripteurs ;
- des documents de minimisation du risque (guides prescripteurs et carte patient).

Dès la commercialisation des NACOs, un suivi national de pharmacovigilance a été instauré. Un premier bilan a été présenté en Comité Technique de pharmacovigilance (CTPV) en avril 2010 et en Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) en juillet 2010, couvrant les données dans l'indication chirurgie orthopédique. Un second bilan de suivi a été effectué en février 2013, couvrant les données dans l'indication fibrillation auriculaire. Le prochain point est prévu pour le 12 novembre 2013, et se focalisera sur les cas graves survenus dans les 3 dernières années avec Pradaxa et Xarelto (nous avons très peu de données pour Eliquis).

Des analyses de données de vente et d'utilisation sont en cours de réalisation. Les résultats de l'analyse de l'ANSM des données de vente des NACOs et anti vitamines K (AVK) seront disponibles en novembre 2013. Une analyse comparative des données de vente des NACOs et des AVK pourra également être menée à l'échelle européenne.

Concernant les données d'utilisation, une analyse sera réalisée à partir des données de l'échantillon bénéficiaire des généralistes (EGB) du SNIIRAM afin d'avoir une description des caractéristiques des patients recevant les nouveaux anticoagulants. Les résultats préliminaires seront disponibles en novembre 2013 puis actualisés.

Des études de pharmaco-épidémiologie sont en cours de réalisation au niveau national, en collaboration avec la CNAMTS dont l'une, pilotée par l'ANSM comparera les profils de risque en particulier hémorragique entre les patients traités par NACOs en relais d'un traitement par AVK et ceux restés sous AVK. Les éventuels événements thromboemboliques artériels seront également analysés. La seconde étude, pilotée par la CNAMTS doit suivre de manière prospective des patients pour lesquels sont initiés des AVK ou des NACOs pour analyser l'apparition d'événements hémorragiques ou thromboemboliques artériels. Les premiers résultats sont attendus pour le premier semestre 2014.

Depuis l'extension de l'indication des NACOs à la prise en charge de la fibrillation auriculaire non valvulaire, plusieurs communications ont été réalisées par l'Agence (points d'information, rapports thématiques, lettres aux professionnels de santé...).

Depuis le 1^{er} janvier 2012, de nombreux documents promotionnels en faveur des NACOs, avec une large diffusion prévue, ont été déposés à l'ANSM dans le cadre du contrôle *a priori* des publicités adressées aux professionnels de santé. 22 % d'entre eux ont reçu un refus de visa, notamment pour mise en exergue de l'absence de dosage biologique en routine ou d'une simplification de la prise en charge des patients, pour présentation incomplète du risque de surdosage, etc.

Le Groupe de travail des médicaments du système cardiovasculaire et médicaments indiqués dans la thrombose s'est réuni le 25 octobre 2013 afin de discuter des problématiques liées aux NACOs, et notamment sur:

- le bon usage (ainsi que les moyens de lutte contre le mésusage) ;
- l'antagonisation de l'activité anticoagulante ;
- le suivi biologique de l'activité anticoagulante (plusieurs n'étant pas utilisés car la mise en place est lourde au niveau des hôpitaux) ;

Le dossier sera reprogrammé lors de la prochaine réunion de commission de suivi, afin de présenter les données du bilan de suivi national de pharmacovigilance qui sera discuté lors du CTPV du 12 novembre.

Cardiologue impliqué quotidiennement dans la gestion des accidents hémorragiques et thrombotiques sous anticoagulants, Pierre AMBROSI déclare ne pas être satisfait des médicaments AVK et il se félicite de la recherche développée dans ce domaine et de la mise à disposition de nouvelles molécules. Il estime que les autorités de santé françaises ont été très prudentes vis-à-vis notamment du dossier du PRADAXA. Il déplore que les médicaments aient été délivrés sans mode d'emploi validé en cas de surdosage ou d'accidents hémorragiques alors que des données existent dans les banques des industriels. L'information délivrée concernant les dosages biologiques pour le suivi de l'observance ou du surdosage est insuffisante. Pierre AMBROSI engage vivement l'Agence à répondre à ces deux inquiétudes majeures concernant la biologie et surtout l'antagonisation, qu'il existe ou non un antidote pour, que les patients reprennent confiance.

Thierry VIAL partage les remarques de Pierre Ambrosi. Par ailleurs, il demande quel comparateur permet aux laboratoires de conclure à l'absence de surrisque hémorragique dans les PSUR qui ne prennent en compte que leurs médicaments. Il s'enquiert également de la nature et de la gravité des accidents hémorragiques notifiés dans ces rapports.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la comparaison concerne les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques NACO vs. Warfarine. Elle confirme le biais de sous-notification et de notoriété, ne permettant pas d'évaluer le niveau de risque des NACOs en comparaison avec les AVK sur la base des seules données des PSURs. Elle indique que les derniers PSURs des NACOs rapportent principalement des effets hémorragiques de type digestif plus qu'intracrânien, à l'instar de ce qui était observé lors des essais cliniques. Les AVK, eux, sont davantage associés à des effets hémorragiques intracrâniens.

Thierry VIAL aimerait connaître les types de mésusages constatés.

L'évaluateur de l'ANSM pense qu'il s'agit essentiellement de mésusages liés aux indications, au non-respect des précautions d'emploi surtout en cas d'altération de la fonction rénale.

Selon Antoine PARIENTE, le programme de surveillance paraît adapté. Il demande ensuite si les saignements sous NACOs sont plus graves ou associés à une plus forte proportion de décès.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les complications hémorragiques observées lors des essais cliniques sont d'évolution plus favorable avec les NACOs en comparaison avec les AVK, avec moins de décès, même sans antidotes.

Pierre AMBROSI demande si les essais cliniques évoqués ne correspondent pas essentiellement à RE-LY et demande ce qu'il est du devenir des accidents hémorragiques sous Rivaroxaban vs. AVK dans l'étude ROCKET-AF.

L'évaluateur de l'ANSM indique que cela concerne les études RE-LY et ROCKET-AF. Les données étaient rassurantes en l'absence de tests biologiques systématiques.

Pierre AMBROSI fait savoir qu'une analyse secondaire de RE-LY montre une évolution relativement maîtrisée des hémorragies sous dabigatran par rapport à la warfarine. Cependant, il ne faut pas se limiter à l'étude RE-LY, qui a les défauts d'une étude ouverte. Dans la pratique, les accidents hémorragiques sous NACOs concernent souvent des patients en insuffisance rénale pour qui l'élimination du produit est particulièrement lente. Il importe en conséquence de trouver le moyen d'antagoniser le produit. Le pronostic d'un patient présentant une hémorragie, fortement anticoagulé pendant 48 heures, ne lui semble pas identique à celui d'un patient sous AVK chez lequel la coagulation est assez aisément contrôlée en quelques heures.

Marie-Laure LAROCHE déplore les nombreux mésusages chez des patients, insuffisants rénaux, ou des prescriptions non-conformes aux recommandations, l'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Elle se dit extrêmement inquiète de ces mésusages qui conduisent à des décès et de l'engouement tant des spécialistes que des généralistes pour ces produits. Ces derniers sont certes efficaces mais ils ont été commercialisés sans antidote, sans surveillance biologique. Il faut en outre communiquer davantage sur les mésusages sachant que l'industrie pharmaceutique met exclusivement en avant les bénéfices.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'Agence a, avant l'été, tenté de faire passer un message fort de bon usage ensuite relayé par la HAS : un patient bien équilibré sous AVK n'a pas de raison de changer de traitement anticoagulant. L'absence de contrôle biologique régulier ne doit pas être le motif unique pour changer de traitement.

Marie-Laure LAROCHE ajoute qu'il faut aussi communiquer concernant l'initiation de traitement. Certains patients qui n'avaient aucun traitement se sont vus prescrire d'emblée un traitement par NACO.

Mahmoud ZUREIK précise que les essais thérapeutiques n'ont pas montré de surrisque hémorragique par rapport aux AVK. Cela signifie qu'il y aura des hémorragies et des décès, aussi bien pour les AVK que pour les anticoagulants oraux. Il importe d'avoir bonne connaissance de la fréquence et de la gravité de ces événements.

Thierry VIAL demande si des calculs de score de risque hémorragique peuvent orienter les prescripteurs vers un AVK en première intention.

L'évaluateur de l'ANSM répond que des scores, comme HEMORR2HAGES ou HAS-BLED, existent.

Jean LAFOND constate que la balance bénéfices/risques est loin d'être stabilisée. Il attend en conséquence des réponses rapides aux questions soulevées.

Michel DOUSTEYSSIER indique avoir constaté de nombreux décès sous AVK, y compris pour des patients parfaitement surveillés. Les recommandations doivent sûrement être renouvelées face aux mésusages. La

communication de l'industrie pharmaceutique concernant les mérites des NACOs a sûrement favorisé une large utilisation.

Patrick CARLIER soutient les précédentes interventions. Il considère que la communication relative aux risques des NACOs a bien été entendue par les patients qui sont nombreux à venir le trouver pour être mis ou remis sous AVK.

Pascale DUGAST attend avec impatience d'autres études comparatives AVK-NACOs. Elle rappelle que les AVK sont responsables de 17 000 hospitalisations et de plus de 5 000 décès. Le nombre de décès liés aux NACOs est à mettre en perspective avec celui lié aux AVK. Par ailleurs, elle souligne le mésusage considérable des AVK. Elle précise que les NACOs ont également l'intérêt de diminuer les risques d'interactions médicamenteuses et donc des fluctuations très fortes de l'INR liées aux traitements associés tel que par exemple à un traitement anti infectieux. Pascale DUGAST déplore ensuite que les industriels continuent de communiquer intensément sur l'intérêt de l'absence de suivi biologique des NACOs alors que le risque hémorragique est connu. Enfin, Pascale DUGAST invite les autorités à faire un effort de formation et de conseil auprès des biologistes car ces derniers connaissent très peu les NACOs.

Pierre AMBROSI regrette le manque d'informations sur la biologie de la part des industriels. Une sous-étude de RE-LY annonçant la publication dans le futur des résultats de tests de coagulation chez les patients de RE-LY- a été publiée dans le *Journal of the American College of Cardiology (JACC)* en septembre 2013, soit quatre ans après la publication de l'étude. Pierre AMBROSI considère qu'il revient aux autorités de santé – en particulier à l'Agence européenne – d'exiger la publication rapide des données qui auraient dû apparaître en même temps que le produit et l'AMM.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les données biologiques manquaient lors des AMM. A ce jour, des progrès ont été faits concernant le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban, même si les RCP restent compliqués et ne sont pas parfaits. Pour le dabigatran, deux tests, voire trois sont possibles : le temps de thrombine dilué, test de pratique courante à adapter au dabigatran, permet d'avoir un étalonnage et d'apprécier quantitativement la concentration plasmatique en dabigatran. Le RCP en présente les fourchettes de concentrations obtenues dans RE-LY et dans les études de chirurgie orthopédique. Ensuite, l'ECT, le temps d'écarine est également un test quantitatif mais disponible uniquement dans les laboratoires spécialisés. Le TCA est le test le plus courant mais il est limité sur les valeurs hautes (celles-ci ne sont plus linéaires à forte concentration). Il permet juste de vérifier l'exposition en dabigatran (test qualitatif) sans pouvoir déterminer de façon précise sa concentration. Pour le rivaroxaban et l'apixaban, les tests anti-Xa sont recommandés pour toute analyse quantitative, mais doivent également être adaptés à la molécule testée. L'évaluateur de l'ANSM précise que toutes les valeurs utiles sont dans les rubriques du RCP (rubriques 5.1 ou 5.2, voire rubrique 4.4 pour PRADAXA) et sont utilisables par indication. Elle accorde toutefois que leur interprétation au moment des événements est encore difficile pour le moment.

Pierre AMBROSI convient qu'un panel de tests existe. Toutefois, leur validation est trop lente, à telle enseigne que cela crée une défiance de la part des malades et de certains prescripteurs.

L'évaluateur de l'ANSM explique que, pour les NACOs, les interactions d'origine pharmacocinétique sont majeures. Le dabigatran est un « probe » substrat de la Pgp. Le rivaroxaban est un substrat du CYP3A4. L'apixaban est, pour le moment, innocenté de toute perspective d'interactions d'origine métabolique. En 2011, une contre-indication a été demandée en vain au CHMP, au vu d'un doublement de l'AUC du dabigatran avec la dronédarone. Il a fallu attendre un nombre important d'accidents hémorragiques pour que la contre-indication soit émise entre Pradaxa et Multaq. Par ailleurs, une contre-indication a été demandée par la France entre le rivaroxaban et les inhibiteurs du CYP3A4. L'évaluateur de l'ANSM souligne que les interactions d'origine pharmacocinétique peuvent être un moyen d'orienter le choix du prescripteur. Le simple doublement de l'AUC entraîne un risque hémorragique, surtout si le patient est insuffisant rénal.

Pierre AMBROSI fait savoir que le rivaroxaban a une AMM pour des clairances de la créatinine comprises entre 15 et 30 millilitres par minute sous réserve de précautions qui ne sont pas énumérées. Il s'est rendu compte d'un risque de surdosage non négligeable chez ces patients qui avaient une clairance limite qui pouvait diminuer lors d'un épisode de déshydratation par exemple à l'occasion d'une diarrhée. Il ne voit pas l'intérêt ni des patients, ni des prescripteurs, ni des laboratoires à maintenir cette indication du rivaroxaban.

L'évaluateur de l'ANSM précise une réduction de posologie est proposée pour le Xarelto pour une clairance comprise entre 15 et 30 ml/mn. Le profil pharmacocinétique de Xarelto est différent de celui de Pradaxa.

Son élimination n'est pas totalement rénale. La contre-indication n'a pas été jugée justifiée. Néanmoins, l'évaluateur de l'ANSM convient de la nécessité d'être très prudent pour ces clairances.

Pierre AMBROSI ajoute qu'il n'y a rien dans la littérature à ce sujet puisqu'une clairance inférieure à 30ml/mn était un critère d'exclusion dans l'étude Rocket.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le CHMP avait conclu que le manque de données ne permettait pas de contre-indiquer le Xarelto chez les insuffisants rénaux.

Thierry VIAL indique avoir compris que le laboratoire souhaitait cette contre-indication car il n'a pas intérêt à la survenue des accidents hémorragiques.

Pierre AMBROSI ajoute que l'industrie communique à juste titre sur les essais positifs. Pourtant, des essais neutres (vis-à-vis du lovenox dans la prévention en milieu médical), voire négatifs (pour la pathologie valvulaire cardiaque avec le dabigatran qui fait moins bien que la warfarine dans l'essai RE-ALIGN) existent aussi avec les NACOs.

Evoquant les mésusages, Pascale DUGAST précise que l'ouverture de gélules de dabigatran, qui doit être courante chez les personnes âgées, augmenterait considérablement la biodisponibilité du produit.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que le RCP comporte une précaution d'emploi à ce sujet.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que les ulcères gastro-intestinaux pourraient être expliqués par une adhérence de la capsule de dabigatran à la paroi.

Pierre AMBROSI rappelle que ce dossier sera de nouveau présenté en Commission lors de sa prochaine réunion.

L'évaluateur de l'ANSM annonce que le bilan actualisé du suivi national de pharmacovigilance sera disponible pour cette réunion.

Jean LAFOND répète que des réponses rapides sont nécessaires. Il précise que l'absence d'antidote lors de surdosage, lors d'hémorragies est une situation très proche d'une demande de suspension des NACOs.

Mahmoud ZUREIK assure que l'Agence est très fortement mobilisée à ce sujet. Des résultats quasiment hebdomadaires doivent être intégrés dans la réflexion. Toutes les réponses ne seront pas disponibles dans un mois.

Pierre AMBROSI confirme qu'il faut certes des réponses des enquêtes de pharmacovigilance, d'épidémiologie et des mésusages... mais il faut surtout des réponses de la part des industriels concernant la biologie et l'antagonisation. Enfin, il aimerait savoir si le RCP est un document purement légal destiné à protéger la firme et éventuellement les agences ou s'il doit servir quotidiennement aux médecins pour les prescriptions. Pierre AMBROSI souligne que le RCP des nouveaux anti-coagulants est particulièrement long et dense. Il est illisible lors d'une consultation.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que les RCP sont effectivement problématiques. Le volume d'information est certes considérable pour les prescripteurs mais toutes les informations qui y sont ont vocation à aider les médecins. Les RCP sont régulièrement développés et modifiés au fur et à mesure de notre connaissance des produits, dans l'optique d'une meilleure utilisation. Les professionnels de santé sont d'ailleurs demandeurs d'informations complémentaires pour le bon usage de ces produits, notamment la gestion des saignements et des gestes invasifs. Cependant, des documents de synthèse complémentaires, plus faciles à lire que les RCP, sont bien sûr nécessaires et ont commencé à être élaborés.

Pascale DUGAST a trouvé les documents de synthèse très utiles. Le tableau des tests lui paraît important, comme le document sur les recommandations en cas de surdosage. Elle invite l'ANSM à élaborer des documents communs avec la HAS.

Antoine PARIENTE trouve également que les documents de synthèse sont très intéressants.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que l'évaluation de la publicité est fondée sur les données du RCP, ce qui lui confère une valeur légale importante.

4. Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC lors de la réunion du 07 au 10 octobre 2013

a. - Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments Konegate BAYER et Helixate NEXGEN contenant le facteur VIII, octocog alpha

Le PRAC a initié en mars 2013 une réévaluation de deux médicaments à base d'octocog alpha. Il s'agit d'un facteur de coagulation (FVIII recombinant). Ces médicaments sont commercialisés en France sous les noms de Konegate BAYER et Helixate NEXGEN. Ils sont autorisés au niveau européen depuis 2000 pour traiter des patients hémophiles, y compris les patients naïfs, c'est-à-dire recevant pour la première fois ce type de traitement. Le développement d'anticorps dirigés contre le facteur VIII, qui fait augmenter le risque de saignement, est un effet indésirable déjà identifié avec les facteurs de coagulation. Les résultats d'une étude publiée en 2013 suggéraient un risque de développement d'anticorps plus élevé avec ces deux médicaments qu'avec les autres facteurs VIII de coagulation chez les patients naïfs. Les résultats du registre européen EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) à 3 ans de suivi montraient une tendance similaire. La Suède et l'Allemagne sont en charge de l'évaluation de ce dossier.

Après présentation des rapports d'évaluation et des discussions, le PRAC a jugé que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments demeure positif et que les données disponibles n'indiquent pas de sur-risque de développement d'anticorps inhibiteurs avec ces deux médicaments. Le mécanisme d'apparition de ces anticorps est multifactoriel (facteurs individuels et facteurs liés aux modalités du traitement).

Cependant, une liste complémentaire de points à clarifier sera adressée aux laboratoires concernés et une nouvelle discussion est prévue en décembre.

b. Contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant des progestatifs dits de 3^{ème} et 4^{ème} générations.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a initié en janvier 2013 une réévaluation du rapport bénéfice/risque des contraceptifs hormonaux contenant les progestatifs les plus récents (désogestrel, diénogest, gestodène, norgestimate, drospirénone, chlormadinone, nomégestrol, étonogestrel et norelgestromine).

Depuis l'introduction des CHC sur le marché en 1961, le risque de thrombose veineuse est connu. Afin de limiter ce risque, le contenu en estrogène a été diminué. De façon concomitante, les progestatifs se sont diversifiés. En 1995, de premières études ont montré que les contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du désogestrel ou du gestodène présentaient un sur-risque thromboembolique veineux par rapport aux CHC contenant les progestatifs les plus anciens (la référence étant le lévonorgestrel). En 2011, de nouvelles données ont été publiées montrant également un sur-risque pour les COC contenant de la drospirénone. Ces données ont été évaluées au niveau européen. Ces données ont conduit l'ANSM à analyser les données du marché français des contraceptifs, ce qui a mis en évidence une part importante de COC contenant ces progestatifs. En sus des mesures prises au niveau national, en particulier la communication envers les professionnels de santé et les femmes qui sont sous contraception orale, l'ANSM a souhaité, en janvier 2013, initier une réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen des CHC les plus récents.

L'ensemble des données disponibles (données d'exposition, données de pharmacovigilance, études pharmacoépidémiologiques publiées ou non) a fait l'objet d'une analyse par la France et le Royaume-Uni qui étaient en charge de l'évaluation du dossier.

L'ensemble des membres du comité partagent les conclusions scientifiques suivantes :

- Le rapport bénéfice/risque de chaque CHC est favorable ;
- L'efficacité de tous les CHC est identique du point de vue de la contraception. Les données scientifiques disponibles n'apportent pas la preuve d'une différence en termes de tolérance entre les différents CHC ;
- Le risque thromboembolique, bien que faible, est supérieur chez les femmes utilisatrices de CHC par rapport à celles qui n'en prennent pas ; il est maximum lors de la première année d'utilisation et augmenté lors de la reprise de la contraception après une interruption de plus de 4 semaines. On estime que chaque

année il se produira 2 cas de thrombose veineuse pour 10 000 femmes n'utilisant pas de CHC et n'étant pas enceinte ;

- Le risque de thrombose veineuse diffère selon les CHC en fonction du progestatif qu'ils contiennent ;
- Les différences de risque thromboemboliques veineux lié au progestatif sont insuffisamment connues des professionnels de santé et des femmes et les facteurs de risque insuffisamment pris en compte ;
- Le sur-risque généré par les CHC contenant les progestatifs les plus récents (désogestrel, diénogest, gestodène, drospirénone, chlormadinone, nomégestrol, étonogestrel et norelgestromine) en termes d'événements thromboemboliques veineux et de décès au niveau européen a été reconnu ;
- Le risque de thrombose veineuse est le plus faible avec les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone : on estime que chaque année il se produira environ 6 cas de thrombose veineuse pour 10 000 femmes utilisant ces CHC ;
- Le risque de thrombose veineuse est plus élevé avec les CHC contenant du gestodène, du désogestrel ou de la drospirénone par rapport aux CHC contenant du lévonorgestrel : on estime que chaque année il se produira entre 9 et 12 cas de thrombose veineuse pour 10 000 femmes utilisant ces CHC ;
- Les CHC contenant de l'étonogestrel (anneau vaginal) ou de la norelgestromine (patch transdermique) présentent un risque de thrombose veineuse au moins égal aux CHC contenant du lévonorgestrel et pouvant être jusqu'à deux fois supérieur : on estime que chaque année il se produira entre 6 et 12 cas de thrombose veineuse pour 10 000 femmes utilisant ces CHC ;
- Il n'existe pas suffisamment d'études pour documenter le risque des CHC contenant du diénogest, de la chlormadinone ou du nomégestrol ;
- Les autres facteurs de risque doivent être attentivement et régulièrement évalués et pris en compte par les professionnels de santé lors de chaque prescription ;
- Le risque de thrombose artérielle est supérieur chez les femmes utilisatrices de CHC par rapport à celles qui n'en prennent pas et il est identique entre les différents CHC.

Afin de mieux prendre en compte les différences de risque entre CHC, le PRAC a proposé des modifications de l'autorisation de mise sur le marché afin de modifier l'indication, les contre-indications et précautions d'emploi des CHC concernés par la réévaluation (notamment une mise à jour des incidences de thrombose veineuse en fonction des données épidémiologiques les plus récentes). Des documents éducationnels et d'information à destination des femmes et des professionnels de santé, établis au niveau européen, vont également être adaptés au plan national. Enfin, des études complémentaires doivent être réalisées pour les CHC pour lesquels il n'existe pas de données ou des données insuffisantes concernant leur risque thromboembolique. En revanche, la position française au PRAC de privilégier en première intention la prescription des COC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone n'a pas été suivie par une majorité des pays européens.

En novembre 2013, les recommandations du PRAC seront discutées par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) qui adoptera une position finale. Cette position sera ensuite examinée par la Commission européenne qui prendra une décision.

L'ANSM continue de recommander aux femmes et aux prescripteurs d'utiliser préférentiellement des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel ou de la norethistérone (ou maintenant du norgestimate) en combinaison avec la dose la plus faible d'estrogène. Lors de la première prescription de CHC, un examen médical attentif et des examens biologiques (cholestérol total, triglycérides, glycémie à jeun) doivent permettre de repérer les facteurs de risque et d'adapter au mieux la contraception à chaque femme y compris dans le cas de contre-indication en lui proposant un moyen de contraception non hormonal (stérilet, préservatif...). Par ailleurs, il est important d'informer les femmes sous CHC des premiers signes et symptômes d'accident thromboembolique et de la nécessité de consulter un médecin s'ils surviennent.

Thierry VIAL demande si la *check list* sera laissée à la discrétion des Etats membres.

L'évaluateur de l'ANSM répond par l'affirmative. Les réglementations et les modalités de distribution étant diverses, les documents éducationnels sont laissés à la discrétion des Etats membres.

Pierre AMBROSI demande si un vote a été organisé et demande le résultat du vote concernant la proposition française.

L'évaluateur de l'ANSM répond que la proposition française de RCP a recueilli 11 voix favorables et 24 défavorables.

c. Médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon

Le PRAC a initié en novembre 2012 une réévaluation des solutés de remplissage vasculaire contenant de l'hydroxyéthylamidon (HEA). Ces solutés appartiennent à la classe des colloïdes et sont indiqués dans le traitement de l'hypovolémie. Les résultats de plusieurs études cliniques et épidémiologiques récentes montrent une augmentation des effets indésirables, notamment rénaux, et de la mortalité lorsque ces solutés sont utilisés dans le choc septique en comparaison avec les autres solutés, en particulier les cristalloïdes.

A la suite à ces résultats, l'Allemagne avait souhaité porter ce dossier au niveau européen afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ces produits, en particulier lorsqu'ils sont utilisés chez des patients en choc septique. La Suède et l'Allemagne étaient en charge de l'évaluation.

Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation des HEA par rapport aux cristalloïdes sont l'augmentation de la mortalité, l'augmentation de l'insuffisance rénale nécessitant un recours à la dialyse, le risque augmenté de saignement, d'atteinte hépatique et de réactions anaphylactiques. Le rapport bénéfice/risque a été évalué pour chaque population cible.

Le PRAC a initialement conclu en juin que les autorisations de mise sur le marché des solutés à base d'HEA devaient être suspendues.

Sur la base des données évaluées en juin et des nouvelles données disponibles depuis, le PRAC a jugé que :

- les solutés à base d'HEA ne devaient plus être utilisés chez les patients atteints de sepsis ou choc septique, chez les patients brûlés et chez les patients graves de réanimation en raison du profil de risque de ces solutés

- les solutés à base d'HEA peuvent continuer à être utilisés en cas d'hypovolémie causée par une perte sanguine aiguë lorsque l'utilisation des solutés à base de cristalloïdes seule est jugée insuffisante. Dans ce contexte, l'utilisation des HEA devra être limitée à la phase initiale de réanimation, sans dépasser 24 heures de traitement. La fonction rénale des patients traités devra ensuite être surveillée pendant au moins 90 jours.

Enfin, les laboratoires devront également réaliser des études complémentaires, notamment dans les chirurgies programmées et chez les patients atteints de traumatismes.

Ces produits étant tous autorisés au niveau national, c'est le groupe de coordination européen [CMD(h)] qui adoptera une position finale. En l'absence de consensus au CMD(h), la position de la majorité du CMD(h) sera adressée à la Commission européenne qui aura deux mois pour rendre une 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.

d. Réévaluation du rapport bénéfice/risque du valproate lors de son utilisation chez la femme enceinte

Le valproate est indiqué dans le traitement de l'épilepsie (Dépakine et génériques) et en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire (Dépakote et Dépakide). Il est également indiqué dans certains pays de l'UE dans la migraine. Cette dernière indication n'est pas autorisée en France.

L'effet tératogène (malformatif) du valproate est connu depuis de nombreuses années et mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments. Les données colligées depuis la commercialisation, notamment pharmacoépidémiologiques, ont permis de préciser ce risque et de mettre en évidence, outre l'effet tératogène, un risque sur le développement neurologique des enfants exposés pendant la grossesse. A la suite de la publication plus récente d'études suggérant que les troubles neurocomportementaux, incluant l'autisme, pouvaient survenir et persister chez ces enfants exposés pendant la grossesse, le Royaume-Uni a souhaité qu'une évaluation européenne soit effectuée sur ce sujet. Les premières discussions au PRAC devraient avoir lieu en avril 2014.

Thierry VIAL indique qu'il faut tenir compte des femmes en âge de procréer et pas seulement des femmes enceintes.

e. Jevtana (cabazitaxel) – erreurs médicamenteuses lors de la reconstitution du produit avant utilisation

Jevtana est un médicament anticancéreux utilisé dans le cancer de la prostate. Des cas d'erreurs de reconstitution, pouvant conduire à un surdosage, ont été rapportés dans l'Union européenne.

Ce médicament est présenté sous la forme de 2 ampoules ; l'une contient le principe actif et l'autre contient le solvant. Chacune des ampoules contient un sur-remplissage permettant de compenser une éventuelle perte de produit lors de l'étape de reconstitution et ainsi d'assurer l'obtention du produit à la concentration recherchée. Avant son utilisation, Jevtana doit faire l'objet d'une reconstitution en deux étapes : lors de la première étape de reconstitution, il est nécessaire de transférer l'ensemble du contenu de l'ampoule de solvant dans l'ampoule de principe actif. Une fois la solution reconstituée, la deuxième étape consiste à prélever la quantité nécessaire à administrer au patient.

Bien que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Jevtana (mis à jour début 2013) détaille ce processus de reconstitution, des erreurs relatives au volume de solvant prélevé pour la première étape de dilution ont été rapportées et soulignent la nécessité d'améliorer les explications mentionnées.

Par conséquent, une lettre aux professionnels de santé concernés sera distribuée dans les prochains jours afin de rappeler le processus de reconstitution. Par ailleurs, des mesures complémentaires de minimisation du risque sont également prévues, notamment une modification du RCP visant à améliorer la lisibilité des étapes de reconstitution.

Sans attendre l'envoi du courrier et les modifications du RCP, l'ANSM recommande aux professionnels de santé de bien prendre en compte les modalités de reconstitution de Jevtana telles qu'indiquées et récemment mises à jour dans le RCP. En effet, toutes les étapes de reconstitution doivent être scrupuleusement respectées afin d'obtenir la concentration adéquate.

Pascale DUGAST fait observer que le processus proposé est totalement inhabituel.

L'évaluateur de l'ANSM indique que quelques médicaments se présentent ainsi, comme les taxanes. Le RCP a été modifié pour mieux expliquer le mode de reconstitution du produit mais la communication en a probablement été insuffisante.

Pascale DUGAST propose de préciser le volume exact de solvant dans le flacon de principe actif.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que le volume est précisé.

La séance est levée à 15 heures 30.