

Secrétariat des Commissions

**Séance n°10**  
**Commission de suivi du rapport entre**  
**les bénéfices et les risque des**  
**produits de santé**

---

**Compte-rendu de la séance du 1<sup>er</sup> juillet 2014**

**Approuvé le 14 octobre 2014**

---

**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  
Catherine SGRO  
Thierry VIAL

**Membres de la Commission absents ou excusés :**

Philippe LABRUNE  
Antoine PARIENTE

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

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

**Intervenants de l'ANSM :**

Joseph EMMERICH, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (DP CARDIO), directeur  
Brigitte HEULS, Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS), directrice  
Patrick MAISON, Direction de la surveillance (SURV), directeur  
Mahmoud ZUREIK, Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales (STRAT), directeur  
Lotfi BOUDALI, DP CARDIO, chef produits Cardiovasculaire, thrombose, métabolisme,  
Assia ALLALOU, DMTCOS, évaluateur  
Kim BOUILLON, STRAT, pôle épidémiologie, évaluateur  
Gwennaëlle EVÉN, DP-CARDIO, évalueur,  
Isabelle ROBINE, Direction de la surveillance (SURV), chargée de mission PRAC

**Autres participants de l'ANSM :**

Mouna ABANE, évaluateur, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (DP-CARDIO)

Arnaud BATZ, évaluateur, direction de la surveillance (SURV)

Marion BERTRAND, évaluateur pôle épidémiologie - direction de la stratégie et des affaires internationales, STRAT

To Quynh GANDOLPHE, chef de pôle, direction de l'évaluation – EVAL

Mathieu HUMEZ, Direction de la communication et de l'information

Camille SCHURTZ, évaluateur, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie (DP-CARDIO)

Bich-Hang PHAM, évaluateur, direction de la surveillance (SURV)

**Autres participants extérieurs :**

Maud DRAPIER, rédactrice société UBIQUS

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Julien ROCTON, Films de l'Arche

Claude POUPARD, Films de l'Arche

**Autres participants invités :**

Géric MAURA, CNAMTS, dossier AOD

Philippe RICORDEAU, CNAMTS, dossier AOD

Philippe TRACOL, Chirurgien, dossier prothèse de hanche

## Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 8 AVRIL 2014 (AVIS)</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE PRAC (INFORMATION)</b> .....	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES</b> .....	<b>5</b>
4.1	Présentation des résultats des études de pharmaco-épidémiologie des anticoagulants oraux directs (AOD) (Information)	5
4.2	Réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque de Procoralan® (ivabradine) suite à de nouvelles données de sécurité (Avis)	11
4.3	Réévaluation du rapport bénéfice-risque des prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal (Avis)	11
4.4	Conclusions de l'arbitrage Art.31 sur le double-blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC/ARA II/Aliskiren) (Information)	19
4.5	Programme systématique de révision/réévaluation du bénéfice/risque : processus	20

La séance est ouverte à 13 heures 10.

## **1 Approbation du compte-rendu de la réunion du 8 avril 2014 (Avis)**

Pierre AMBROSI invite la Commission à approuver le compte rendu de la réunion du 8 avril 2014.

*En l'absence de remarques, le compte rendu de la réunion du 8 avril 2014 est adopté à l'unanimité.*

## **2 Annonce des conflits d'intérêts (Information)**

*Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du 1<sup>er</sup> juillet 2014.*

*Concernant l'expert externe Philippe TRACOL qui interviendra au point 4-3 « Réévaluation du rapport bénéfice-risque des prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal », il est membre de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT) et détient un brevet sur une prothèse de hanche Stryker.*

## **3 Retour d'informations des dossiers examinés par le PRAC (Information)**

Un évaluateur indique que le prochain PRAC se tiendra la semaine suivante.

Pour mémoire, à la suite de la réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la bromocriptine, la France a proposé la suspension de l'indication de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation. Par conséquent, l'arbitrage européen de la bromocriptine dans cette indication a été déclenché par la France en juillet dernier et les premières discussions qui se sont tenues lors du PRAC de juin semblent isoler la France et l'Italie par rapport aux autres pays qui s'orientent vers le maintien de la bromocriptine dans cette indication, avec un renforcement des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et notice destinée aux patients. L'arbitrage devrait être finalisé la semaine prochaine.

Catherine SGRO signale que dans sa région, l'utilisation de l'alternative lisuride ne semble pas donner satisfaction en termes d'efficacité. Il sera nécessaire de porter une attention particulière à la substitution de ce médicament si cette indication devait être supprimée.

Thierry VIAL s'enquiert des arguments scientifiques avancés par les pays opposés à la suspension dans cette indication.

L'évaluateur explique que l'indication serait limitée aux situations dans lesquelles la lactation doit être inhibée pour des raisons médicales. Par ailleurs, il serait clairement indiqué que la bromocriptine est déconseillée pour une utilisation « en routine » dans l'inhibition de la lactation ou pour le soulagement des symptômes tels que les douleurs post-partum et l'engorgement, qui peuvent être traités par des méthodes non pharmacologiques ou par analgésiques. Ce n'est pas l'efficacité qui est remise en cause dans l'inhibition précoce mais plutôt le niveau de risque, compte tenu de sa très grande utilisation depuis de nombreuses années.

Thierry VIAL estime que le fait qu'un médicament soit utilisé depuis 40 ans sans constater l'émergence d'un problème n'est pas un argument scientifique.

L'évaluateur poursuit en indiquant que les alternatives ont été quelque peu discutées, notamment la cabergoline, qui est d'utilisation récente dans la plupart des états européens. Ces derniers estiment qu'il n'existe pas à ce jour d'argument pour penser que le rapport bénéfice/risque de la cabergoline serait différent de celui de la bromocriptine. Si le mode d'administration de la cabergoline présente des avantages (hebdomadaire), les états opposés à la suspension de l'indication de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation utilisent également cet argument pour souligner que ce mode d'administration pourrait, en cas de survenue d'effet indésirable, entraîner une prolongation de la durée des effets.

Thierry VIAL estime là encore que cet argument relatif à une demi-vie longue n'est pas recevable. Il souligne également qu'au niveau national, la France pourra utiliser ses propres moyens d'actions si nécessaire (déremboursement...).

Sophie GAUTIER s'étonne de cette opposition des autres pays dans la mesure où la France est l'un des pays européens qui utilisent le plus la bromocriptine.

L'évaluateur le confirme et précise que les RCP et notice français contiennent déjà la plupart des ajouts proposés envisagés par les autres pays (raisons médicales, informations de sécurité...). La France a indiqué au PRAC qu'elle avait déjà pris ces mesures il y a de nombreuses années et qu'elles n'avaient néanmoins pas empêché la survenue de cas d'accidents cardiovasculaires et neurologiques, même s'ils demeurent rares.

Le 2<sup>e</sup> sujet d'intérêt est le démarrage, à la demande du Royaume-Uni, de l'arbitrage relatif aux risques cardiovasculaires des médicaments contenant de l'ibuprofène utilisé à fortes doses. Cet arbitrage fait notamment suite à celui du diclofénac finalisé en 2013, dans la mesure où l'ibuprofène à fortes doses (doses anti-inflammatoires) semblerait montrer un risque cardiovasculaire similaire.

Le 3<sup>e</sup> sujet concerne l'arbitrage relatif aux spécialités administrées par voie orale contenant de la méthadone et de la povidone comme excipient. Ces spécialités ne sont pas commercialisées en France. Des cas d'insuffisance rénale incluant des décès et survenus dans un contexte de mésusage par injection intraveineuse de Méthadone Martindale ont été rapportés en Norvège au cours des derniers mois. A la biopsie, des dépôts de povidone ont été retrouvés au niveau rénal chez tous les patients. La Norvège a suspendu cette spécialité, ce qui a réglementairement automatiquement déclenché une procédure d'arbitrage européen. La procédure devrait se finaliser au prochain PRAC.

Enfin, l'ivabradine fait également l'objet d'un arbitrage européen, déclenché par la Commission européenne. Il fera l'objet d'une discussion lors du prochain PRAC et le dossier sera développé plus précisément au cours de la séance.

## 4 Dossiers thématiques

### 4.1 Présentation des résultats des études de pharmaco-épidémiologie des anticoagulants oraux directs (AOD) (Information)

Pierre AMBROSI rappelle que la Commission était dans l'attente de deux études pharmaco-épidémiologiques des AOD dans la « vraie vie ». Les AOD ont fait l'objet d'études cliniques, d'où son traditionnellement exclus les patients présentant des comorbidités majeures ou très âgés... Ces médicaments sont en phase de croissance et glanent des AMM supplémentaires dans le domaine de la thrombose veineuse, ce qui portera à 3 ou 4 le nombre d'AOD indiqués dans la thrombose veineuse et disposant d'une AMM.

Mahmoud ZUREIK confirme l'importance de la surveillance des AOD. Le plan d'action de l'Agence a été présenté à la Commission et la conduite de deux études pharmaco-épidémiologiques a été annoncée en novembre 2013 dans le cadre de cette surveillance. Leurs résultats sont désormais disponibles grâce à la mobilisation conjointe de l'ANSM et de la CNAMTS. La première étude, menée par la CNAMTS, porte sur les patients instaurés en AOD versus AVK (étude NACORA-BR). La seconde étude, menée par l'ANSM, concerne les patients instaurés AVK puis passés sous AOD (étude NACORA-Switch).

*Philippe Ricordeau et Géric Maura rejoignent la séance à 13 heures 30.*

- *Etude NACORA-BR*

Philippe RICORDEAU souligne le fait que la CNAMTS a mis en place son expertise dans des délais brefs, dans la mesure où elle n'a pu commencer à travailler sur les données du PMSI 2012 qu'à partir de septembre 2013.

Géric MAURA précise que cette étude portait sur les patients qui initiaient un traitement AOD par dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®) uniquement.

#### Prérequis et protocole

Ces deux AOD ont été une nouvelle alternative aux AVK dans le traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FA-nv), dans le but de prévenir les AVC chez les patients à risque. Le choix des prescripteurs a pu être élargi à partir du 2<sup>ème</sup> semestre 2012 avec deux doses disponibles selon le terrain patient : 110 mg

ou 150 mg pour le dabigatran et 15 mg ou 20 mg pour le rivaroxaban (ce dernier également dans l'indication du traitement curatif et la prévention des récurrences de thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire, TVP/EP). Cette prescription se fait en fonction de l'âge, de l'état de la fonction rénale et des possibles comédications associées. Le score de risque hémorragique HAS-BLED permet au prescripteur d'analyser les facteurs de risque hémorragique et appelle à la prudence lorsqu'il est supérieur ou égal à 3. Dans ce contexte, en termes d'interprétation des résultats de cette étude observationnelle sur base de données ; il convenait donc d'être attentif au biais d'indication, c'est-à-dire une prescription préférentielle d'un des médicaments en fonction des caractéristiques du patient, elles-mêmes liées à la survenue de l'évènement.

Plusieurs contraintes techniques ont été prises en compte lors de la réalisation du protocole : l'absence de certaines données en inter-régime, le fait que les données du PMSI 2006-2012 soient les seules données disponibles de manière exhaustive au moment de la réalisation de l'étude et les limites de l'identification de la FA-nv dans la base de données du SNIIRAM.

La population de l'analyse était constituée par les patients du régime général de plus de 18 ans. Ils devaient, pour être inclus dans l'étude, avoir bénéficié d'une première délivrance de spécialités à base de dabigatran, rivaroxaban ou AVK pendant la période d'inclusion et ne pas avoir été traités par AOD ou AVK dans les 24 mois précédents. Les patients sous AOD ont été inclus dès la date de mise sur le marché des spécialités à base d'AOD indiquées dans la FA-nv, entre le 20 juillet 2012 et le 30 novembre 2012, et les patients sous AVK ont été inclus du 20 juillet 2011 au 20 novembre 2011.

Les critères de non inclusion de l'analyse principale de sécurité étaient les suivants : avoir une contre-indication (pathologie valvulaire cardiaque, cancer récent, patients dialysés, cirrhose ou insuffisance hépatique, UGD hémorragique récent, maladies hématologique ou du système immunitaire) ou être hors-indication (contexte de prévention veineuse associé aux actes orthopédiques des membres inférieurs dont chirurgie programmée de pose de prothèse de hanche ou genou, autre indication des AOD). Pour les analyses d'efficacité et sur-risque d'infarctus du myocarde, seuls les patients identifiés comme traités pour l'indication FA-nv ont été inclus.

Chaque AOD a été individuellement comparé aux AVK. Les patients ont été suivis jusqu'au premier évènement à 90 jours de suivi ou jusqu'à la fin de l'étude (31 décembre de l'année 2012 pour AOD et 2011 pour AVK).

La survenue d'hémorragie majeure c'est-à-dire hospitalisée a été l'objectif principal étudié, avec une analyse tous dosages et toutes indications confondues et des analyses de sensibilité dont analyse par type de dosages, indication thérapeutique (FA-nv vs TVP/EP), niveau de score du risque hémorragique HAS-BLED, excluant les patients présentant au moins une comorbidité identifiée comme facteur de risque hémorragique, ou prenant en compte de l'anticoagulation par héparine à l'initiation.

La survenue d'évènements composites (hémorragies majeures hospitalisées ou décès toutes causes) a été également analysée.

Les interactions ou modificateurs d'effets ont été recherchés (effet du traitement avec âge, sexe, insuffisance rénale).

Les objectifs secondaires ont été la survenue d'évènement artériel thrombotique (AVC ou embolie systémique), la survenue d'infarctus du myocarde en prise charge initiale (avec une analyse tous dosages et des analyses de sensibilité) et le décès à 30 jours post-hospitalisation pour hémorragie majeure (avec une analyse tous dosages et toutes indications confondues).

L'analyse statistique a été réalisée en intention de traiter, en examinant dabigatran versus AVK et rivaroxaban versus AVK. Les hazard ratios (HR) bruts/ajustés ont été obtenus via le modèle de Cox. Les covariables d'ajustement étaient les variables sociodémographiques (âge, sexe, indice de défavorisation), la nature du prescripteur initial, les indications (FA-nv vs TVP/EP), l'ensemble des comédications et comorbidités mesurables sur les bases utilisées, à l'état de base.

## Résultats

Après les différentes exclusions, 12 403 patients sous dabigatran et 10 436 patients sous rivaroxaban ont été pris en compte versus 48 750 patients sous AVK. D'importantes différences ont été identifiées entre les caractéristiques des trois cohortes et au sein des cohortes, au regard des dosages faibles ou forts d'AOD (âge moyen des patients, prescripteur initial, indications, scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED et interactions pharmacologiques).

En termes d'analyse de sécurité, sur les 68 patients sous dabigatran ayant fait une hémorragie majeure, 36 ont souffert d'une hémorragie gastro-intestinale. Sur les 66 patients sous rivaroxaban ayant fait une hémorragie majeure, 32 ont fait une hémorragie dite « autre » (hématurie, épistaxis, anémie post-opératoire aiguë, hémoptysie...).

Dans l'analyse toutes indications et tous dosages confondus, on constate une diminution statistiquement significative de la survenue d'hémorragie majeure à 90 jours pour le dabigatran versus AVK, avec un HR ajusté de 0,68 [0,52-0,89]. Cette diminution n'est pas significative pour le rivaroxaban. Toutefois, ces résultats ne sont plus significatifs pour le dabigatran dans l'analyse de sensibilité restreignant la population à celle traitée pour l'indication FA-nv, ainsi que dans les analyses de sensibilité excluant les patients à risque hémorragique ou avec ajustement sur co-délivrance d'héparine à J0.

Si les décès toutes causes sont combinés aux hémorragies majeures, on retrouve une diminution statistiquement significative de ces événements pour le dabigatran versus AVK mais pas pour le rivaroxaban versus AVK.

L'âge ressort comme modificateur d'effet du traitement pour le dabigatran : les patients de moins de 75 ans versus 75 ans et plus bénéficieraient du profil de sécurité le plus favorable.

En termes d'analyse d'efficacité, on ne retrouve pas de différence significative entre les patients sous AOD et les patients sous AVK vis-à-vis de la survenue d'AVC ou d'embolie systémique chez les patients FA hospitalisés ou probables. Les résultats des analyses de sensibilité vont dans le même sens.

Concernant le sur-risque potentiel d'infarctus du myocarde, le nombre de cas a été très limité (3 pour le dabigatran et 13 pour le rivaroxaban) et seules les analyses brutes ont été réalisées. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les patients sous AOD et les patients sous AVK.

Enfin, on ne trouve aucune différence entre les patients sous AOD et les patients sous AVK concernant les décès toutes causes à 30 jours post hémorragie majeure hospitalisée dans une analyse non ajustée.

### Eléments de discussion

Ces résultats ne montrent pas d'excès de risque hémorragique ni d'excès de risque thrombotique artériel lié aux AOD dans un analyse en intention de traiter, avec un suivi de 90 jours (court terme) et en période de montée en charge du dabigatran et du rivaroxaban en France. Les patients sous faibles doses étaient en moyenne plus âgés et globalement plus à risque (hémorragique ou artériel thrombotique) que les patients sous forte dose ou sous AVK. La question des faibles dosages prescrits aux patients les plus à risque d'AVC se pose. Cela illustre le biais d'indication liés à la prescription préférentielle des dosages faibles ou forts de dabigatran ou rivaroxaban en fonction des caractéristiques des patients, elles-mêmes liées à la survenue de l'évènement. Ceci renforce l'intérêt et la nécessité d'avoir effectué l'ensemble des analyses de sensibilité pour interpréter l'analyse tous dosages et toutes indications confondus. Le fait de choisir les AVK en 2011 en tant que comparateur a permis de minimiser le biais de prescription, les AOD n'ayant été mis sur le marché qu'en 2012.

Parmi les limites de ce travail, le comparateur (AVK) a été observé dans la période où il est associé au plus fort risque d'hémorragie selon la littérature. Le recul est insuffisant pour conclure sur les analyses d'efficacité. Le nombre d'évènements est faible dans l'étude d'efficacité et de sur-risque d'IDM, avec un large intervalle de confiance (95 %).

L'étude a mis en évidence pour le dabigatran une interaction avec l'âge (seuil à 75 ans).

Des essais cliniques ont mis en évidence un léger sur-risque hémorragique pour les doses à 150 mg versus les doses plus faibles chez les patients de plus de 75 ans. On observe que le profil de sécurité serait plus favorable au dabigatran chez les patients de moins de 75 ans.

Au final, les résultats de cette étude observationnelle sur une base de données administrative (SNIIRAM-PMSI) sont rassurants quant au bénéfice/risque des AOD à court terme et sont cohérents avec les résultats des autres études observationnelles publiées à ce jour. Ils ne montrent pas d'excès de risque hémorragique ou d'excès de risque thrombotique artériel (AVC ou embolie systémique) chez les patients débutant un traitement par AOD (dabigatran et rivaroxaban) versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement, et ce dans le contexte français de montée en charge de ces médicaments. Ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure sur l'usage prolongé de ces traitements. Il sera pour cela nécessaire de prendre en compte l'observance du traitement et de réaliser un suivi plus long.

Pierre AMBROSI remercie la CNAMTS de cet énorme travail qui apporte des données rassurantes.

Dans le tableau « type d'hémorragies majeures selon le groupe de traitement », Catherine SGRO note que le dabigatran est supérieur aux AVK (59,9 % versus 32,5 %).

Mahmoud ZUREIK précise que ce tableau doit être lu verticalement : au total, le dabigatran a causé moins d'hémorragies que les AVK.

Thierry VIAL estime que les conclusions avancées sont trop prudentes. Même si les différences ne sont pas significatives, la tendance va globalement dans le sens d'une réduction des risques hémorragiques avec les AOD versus les AVK. Le seuil de significativité est proche. Il ne comprend pas pour quelle raison les AOD 2012 ont été comparés aux AVK 2011. 2012 est l'année de montée en puissance des AOD et n'est pas forcément la plus représentative de la « vraie vie ».

Géric MAURA précise dans cette étude observationnelle le biais d'indication en 2012 est celui de prescrire préférentiellement des AOD versus AVK à des patients selon leurs caractéristiques. On pouvait en effet difficilement prévoir si les prescripteurs allaient par prudence prescrire des AOD aux patients en échec d'AVK comme recommandé ou à ceux présentant le moins de risque hémorragique par manque de recul sur ces nouveaux médicaments. C'est pour cette raison que la cohorte de patients sous AVK a été choisie en 2011. Philippe RICORDEAU rappelle que les données fournies par la CNAMTS sont factuelles : aux experts de les interpréter. A ce jour, ces résultats sont certes rassurants mais à interpréter dans un contexte de montée en charge des AOD (et probablement une prescription préférentielle des patients moins à risque), d'un recul de trois mois insuffisant pour juger de la sécurité d'un médicament et de la prise en compte du caractère observationnel de l'étude (biais d'indication).

Thierry VIAL note que les scores HAS-BLED sont plus élevés dans le groupe dabigatran : les patients en faisant partie auront donc davantage de raison de présenter des hémorragies. Concernant le score HAS-BLED, Géric MAURA rappelle les différences importantes d'âge existant entre les cohortes et que l'âge est pris en compte dans ce score. Ce score est à interpréter avec prudence car son calcul est adapté aux BDD médico-administratives : les comorbidités sont mesurées via les hospitalisations, sans connaître tous les niveaux de risque.

Thierry VIAL invite la CNAMTS à préciser les facteurs de risques respectifs de ces populations AOD versus AVK : les patients à qui l'on a prescrit des AOD, quels que soient les biais d'indication, ont-ils a priori davantage de facteurs de risque que les patients sous AVK ? Personnellement, il considère que c'est le cas car ils sont plus âgés, présentent un HAS-BLED plus élevé et des comorbidités plus fréquentes.

Géric MAURA, citant la diapositive intitulée « principales caractéristiques des patients », rappelle que l'âge moyen des patients sous AVK était de 68,5 ans et celui des patients sous dabigatran de 73,3 ans. Toutefois, en termes de comorbidité individuelle, les patients sous AVK présentaient par exemple davantage d'insuffisance rénale chronique hospitalisée (3,8 % versus 2,1 %).

Thierry VIAL rappelle que les recommandations invitent à la prudence dans le maniement de ces AOD dans les insuffisances rénales. L'étude a sélectionné les patients dans ce sens. Pour sa part, il estime que ces patients présentent davantage d'insuffisance cardiaque, de diabète ou d'hypertension artérielle.

Géric MAURA rappelle que les différences observées doivent également être examinées au sein des deux types de dosage de chaque NACO.

Philippe RICORDEAU ne partage pas la position de Thierry VIAL qui considère que la population qui se voit prescrire des AOD est a priori plus à risque que celle qui se voit prescrire des AVK. Les patients de la colonne dabigatran 150 sont moins à risque. Ces patients doivent être pris en compte dans l'interprétation de l'étude de de sécurité.

Thierry VIAL rappelle que parmi les patients sous dabigatran sélectionnés, 3 600 sont à fort dosage et 8 700 à faible dosage. La population 75/110 mg est plus représentée que la population 150 mg.

Jean LAFOND demande à la CNAMTS si ses conclusions se rapprochent de celles de l'Académie de Médecine.

Philippe RICORDEAU estime que l'on ne peut qu'être en accord avec le rapport de l'Académie de Médecine qui prônait des conseils de prudence liés au bon usage du médicament. Il conseillait aux professionnels de santé de prescrire le médicament selon les recommandations. Ces résultats sont présentés le plus factuellement possible et le recul est encore insuffisant pour se prononcer.



Pierre AMBROSI s'étonne de l'âge moyen des patients et demande si cet échantillon est représentatif des patients en FA-nv, souvent âgés de plus de 75 ans. Il demande si les codes utilisés n'écartent pas les octogénaires qui présentent entre autres cette FA-nv : c'est chez ces patients que des troubles iatrogéniques pourront être observés.

Philippe RICORDEAU rappelle qu'une part des patients FA-nv n'est pas hospitalisée. Pour cette raison, l'analyse de sensibilité s'est focalisée pour prendre en compte le risque chez les patients souffrant avec certitude d'une FA-nv. Il reconnaît que certains éléments ne figurent pas dans les BDD.

Mahmoud ZUREIK estime que l'âge moyen présenté de 68,5 ans est la moyenne de celui des patients souffrant d'une FA-nv (à 60 %) et des patients souffrant de TVP (à 40 %), qui est souvent plus bas.

- *Etude NACORA Switch*

Un évaluateur rappelle qu'il s'agit d'une étude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament AVK vers un AOD chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation.

Les objectifs de cette étude consistaient à :

- comparer le risque d'hémorragies majeures entre les individus qui « switchent » de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) et ceux qui restent sous AVK, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une fibrillation auriculaire non-valvulaire (FA-nv) ou une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire (TVP/EP),
- comparer le risque d'AVC ischémique ou d'embolie systémique (ES) chez les patients atteints de FA-nv,
- comparer le risque d'infarctus du myocarde (IDM) chez les patients nécessitant une anticoagulation pour une FA-nv ou une TVP/EP.

Le schéma retenu est celui d'une étude longitudinale rétrospective appariée de type « exposé/non exposé » (ratio 1:2) de patients initiant pour la première fois une anticoagulation par un AVK dans la prise en charge d'une FA-nv ou d'une TVP/EP entre janvier 2011 et novembre 2012.

Les individus inclus dans l'étude devaient être âgés de 18 ans et plus à l'instauration de l'AVK et n'avoir eu aucun traitement AVK 1 an avant la période d'inclusion. Etaient exclus les individus sous anticoagulant avant janvier 2011 (quel qu'en soit le motif), les individus débutant un AVK après janvier 2011 pour un motif autre qu'une FA-nv ou maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et les individus ayant subi l'un des événements suivants dans l'année précédant l'inclusion : maladie ou chirurgie des valves cardiaques, cancer « actif », dialyses....

Les groupes « switch » et « no-switch » ont été appariés (1 individu « switch » pour 1 à 2 individus « no-switch ») en fonction des critères suivants : année de naissance, sexe, motif de mise sous AVK (FA-nv ou TVP/EP), antécédent d'AVC ischémique/embolie systémique, antécédent de cardiopathie ischémique, type d'AVK, date de début de l'AVK, durée d'utilisation d'AVK avant le switch et enfin nombre d'INR sur 30 jours sous AVK, 15 jours avant la date index (qui reflète l'instabilité de l'anticoagulation).

On distingue deux groupes de comparaisons : switch versus no-switch d'une part et par type de traitement après la date index (AVK, dabigatran, rivaroxaban) d'autre part. Des analyses descriptives des variables ont été réalisées.

Parmi les 600 000 individus qui initient pour la première fois un AVK et une fois les critères d'exclusion appliqués, environ 25 000 individus ont été inclus dont 9 500 individus ayant switché. Les appariements sont de bonne qualité. Le nombre d'INR dans les 15 jours précédant la date index est comparable dans les groupes, ainsi que la durée moyenne de traitement avant le switch (environ 9 mois). On peut constater une plus grande comorbidité dans le groupe no switch (diabète, HTA, insuffisance rénale...).

Le score de risque d'AVC ischémique et d'embolie systémique, CHA2DS2-VASc, est statistiquement plus élevé dans le groupe no-switch (3,29 versus 3,25). Le score de risque hémorragique, HAS-BLED, est quant à lui statistiquement plus élevé dans le groupe switch (2,24 versus 2,21). Les valeurs restent néanmoins très proches. Le groupe switch présente une co-médication plus élevée, notamment pour les antiagrégants plaquettaires, les AINS, les anti-arythmiques et les corticoïdes oraux.

Des analyses multivariées ont pris en compte des facteurs de confusion potentiels avant d'identifier les risques éventuels entre les groupes switch et no-switch. Quatre modèles ont été retenus :

- Modèle 1 : Cox conditionnel,
- Modèle 2 : Cox conditionnel + ajustement sur âge et les co-variables,
- Modèle 3 : Cox conditionnel + ajustement sur les variables d'appariement,
- Modèle 4 : Cox conditionnel + ajustement sur âge et les co-variables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant »

Les résultats provenant de ces quatre modèles sont similaires.

Concernant le nombre d'évènements survenant à 4 mois, on n'observe pas de différence significative entre les switch et les no-switch pour les hémorragies majeures, les AVC et embolies systémiques ou encore les IDM. Lorsque les facteurs de confusion sont pris en compte, on n'observe pas non plus de différence significative sur la relation entre le statut de switch et le risque d'évènements hémorragiques à 4 mois ni en fonction du type d'anticoagulant (switch AVK-dabigatran et switch AVK-rivaroxaban versus AVK). La même remarque peut être faite concernant la relation entre le statut de switch et le risque d'AVC ischémique/embolie systémique à 4 mois et la relation entre le statut de switch et le risque d'IDM (initial/récidive) à 4 mois. Enfin, aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes concernant les évènements composites regroupant ces trois évènements et le décès.

Globalement, on ne relève pas d'augmentation de risques des évènements étudiés, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. On peut identifier certaines limites à cette étude, qui peuvent toutefois être argumentées. Si la représentativité de l'échantillon (patients appartenant au régime général) peut être discutée, ces résultats sont néanmoins généralisables. Les biais de prescription existent, mais l'étude a essayé de prendre en compte l'ensemble des facteurs susceptibles de créer ce biais, à travers l'appariement sur 8 critères. Enfin, la validité des données peut être discutée dans la mesure où certaines variables comme les comorbidités et les indications de la mise sous anticoagulation orale ont été créées à partir des données hospitalières. Cependant, les pourcentages de répartition des caractéristiques sont comparables aux données publiées. Il est néanmoins nécessaire de poursuivre la surveillance car ces données émanent d'un suivi court, la puissance de l'étude n'est pas suffisante pour mettre en évidence une faible augmentation de risque et la commercialisation d'AOD en est à ses débuts.

Pierre AMBROSI demande si ces résultats seront rendus publics.

Mahmoud ZUREIK annonce qu'une conférence de presse conjointe entre la CNAMTS et l'ANSM est prévue le lendemain. Les deux rapports seront mis en ligne dans la foulée. Chaque équipe essaiera de publier ses résultats.

Pascale DUGAST considère que les résultats sont très clairs et se déclare impressionnée par l'explication des différents biais. En tant que pharmacien, elle insiste sur la nécessité à l'avenir d'évaluer l'observance de ces traitements. Les données utilisées dans ces deux études sont issues du nombre de boîtes de médicaments achetées sur les périodes évaluées. Cet indicateur est lui-même porteur d'un certain biais car il ne prend pas en compte l'utilisation effective des médicaments par les patients. Dans son établissement, elle a été témoin à trois reprises sur un an d'utilisation de coumadine 2 mg quadriséquée, alors que le comprimé est bisécable. Cette pratique est courante et émane de prescription de généralistes et de cardiologues.

Philippe RICORDEAU indique qu'en novembre 2013, la CNAMTS a rendu publiques certaines données relatives à la consommation de ces médicaments. Ces données seront actualisées et la CNAMTS travaille actuellement sur une évaluation de l'observance des AOD, qui devrait être rendue publique à l'automne.

Géric MAURA précise que dans les deux études, les patients étaient considérés comme exposés, par exemple au dabigatran 150 mg, si la première délivrance de dabigatran était à la dose 150 mg. C'était donc la première délivrance qui permettait d'attribuer un patient à un groupe de traitement. Il s'agit en effet d'une analyse en intention de traiter, qui par définition n'a pas évalué le nombre de boîtes achetées. La question de la mesure de l'observance se pose et par ailleurs si la boîte est effectivement remboursée, on ne peut pas savoir si le traitement est pris en vie réelle.

Pascale DUGAST insiste sur la nécessité de trouver une solution pour vérifier la continuité des traitements hôpital/ville et ville/hôpital, qui représente une importante source de confusion et de modification de doses.

Dans la mesure où ces médicaments ne semblent pas donner d'avantage d'EI que les AVK, Catherine SGRO s'interroge sur le coût de ces traitements au regard des bénéfices attendus.

Pierre AMBROSI estime que chez les patients de moins de 75 ans, ces AOD représentent une solution très intéressante, permettant d'éviter une surveillance lourde. En revanche, il demeure une certaine inquiétude concernant les sujets très âgés (risque d'accumulation, insuffisance rénale). Il serait souhaitable de disposer d'une analyse restreinte au groupe de patients de plus de 75 ans.

Mahmoud ZUREIK reconnaît que ces résultats sont rassurants mais portent sur une courte période de surveillance. Il existe bien évidemment des biais d'indication, dans la mesure où les médecins n'ont pas prescrit n'importe lequel de ces médicaments à n'importe quel patient. Les résultats laissent penser que les patients ont été correctement pris en charge et qu'aucun problème n'est survenu au cours de la période étudiée. Les données de surveillance de l'année 2013 sont attendues.

Catherine SGRO considère qu'à 75 ans, un patient n'est plus « très âgé ». Un grand nombre de patients ont été exclus des études car ils n'entraient pas dans les indications. Le problème de ces médicaments vient en partie de leur mésusage et un important travail reste encore à faire à ce sujet.

Pascale DUGAST estime avoir compris que la tendance pour les personnes âgées de plus de 75 ans à terrain délicat était plutôt au sous-dosage volontaire par les prescripteurs.

Pierre AMBROSI ajoute que les prescripteurs ont également l'alternative du choix des AVK. Les prescripteurs ont souvent des patients octogénaires auxquels ils prescrivent de manière équilibrée 1 mg de Sintron® ou 1 mg de coumadine, voire moins : ils sont réticents au fait de leur prescrire une pleine dose d'AOD.

Pascale DUGAST revient sur la question des mésusages et suppose que l'avenir montrera qu'il est plus aisé de manipuler des comprimés d'AOD que des comprimés d'AVK. L'industrie du médicament a renoncé à mettre sur le marché plusieurs dosages d'AVK qui répondraient aux inquiétudes des prescripteurs.

Philippe RICORDEAU rappelle qu'on ne connaît pas l'efficacité des sous-dosages volontaires de dabigatran chez les personnes âgées

Thierry VIAL remercie la CNAMTS et l'ANSM d'avoir réalisé ces passionnantes études, qu'il invite à appliquer à Eliquis®, qui lui semble être l'AOD le plus pertinent à l'avenir. Le codage PMSI s'améliore d'année en année et il est essentiel de disposer d'une superposition des dates d'inclusion (AVK versus AOD) : le codage avec les AOD est peut-être encore plus performant car l'on est attentif à la recherche de ces cas.

Jean LAFOND s'enquiert des avancées de la recherche par les laboratoires d'antidotes permettant de répondre aux problèmes d'hémorragie.

Mahmoud ZUREIK répond qu'elles avancent lentement et sont au stade d'abstract dans les congrès.

Lotfi BOUDALI précise que l'antidote du dabigatran est toujours en phase III, qui a débuté voici quelques mois. Les autres sont en phase II.

*Géric MAURA et Philippe RICORDEAU quittent la séance.*

#### **4.2 Réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque de Procoralan® (ivabradine) suite à de nouvelles données de sécurité (Avis)**

*L'arbitrage européen sur l'ivabradine étant en cours à la date de publication de ce compte-rendu, la présentation, les débats et les votes sont confidentiels.*

*Philippe TRACOL entre dans la salle à 15 heures 35.*

#### **4.3 Réévaluation du rapport bénéfice-risque des prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal (Avis)**

Pierre AMBROSI invite l'expert Philippe TRACOL à se présenter et annoncer ses éventuels conflits d'intérêt.

Philippe TRACOL indique qu'il est chirurgien libéral à Cavaillon, membre de la SOFCOT (Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique), Président de la Commission matériovigilance de la SOFCOT et gestionnaire de l'organisme de gestion des risques ORTHORISQ. Il annonce également détenir un brevet sur une prothèse de hanche Stryker.

Brigitte HEULS annonce que le sujet des prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal est inscrit au plan de surveillance renforcée parmi les cinq catégories de dispositifs médicaux que l'ANSM a retenu lors de sa création en mai 2012.

La prothèse de hanche est un dispositif médical implantable qui permet le remplacement de l'articulation de la hanche chez des patients ayant une coxopathie fonctionnellement sévère ou une fracture cervicale. Une prothèse de hanche totale (PTH) est composée d'une tige fémorale qui s'insère dans le fémur, d'un cotyle ou cupule cotyloïdienne qui se fixe sur le bassin (1<sup>er</sup> côté de l'articulation) et d'une tête fémorale qui remplace la tête anatomique du fémur (2<sup>ème</sup> côté de l'articulation) faisant jonction avec la tige. Le couple de frottement est la zone de frottement entre la tête fémorale et le cotyle. Plusieurs types de couple de frottement existent : métal-polyéthylène, céramique-polyéthylène, céramique-céramique et enfin métal-métal. Dans ce dernier couple, on distingue trois sous catégories : prothèse totale de hanche (petite et grosse tête) et prothèse de resurfaçage. Dans les prothèses de resurfaçage, le cotyle est placé au niveau du bassin et la cupule fémorale recouvre la tête fémorale native sans la remplacer.

Selon les données PMSI 2013, 140 000 PTH ont été implantées en première intention en France. Parmi elles, les indications des PTH à couple de frottement dur-dur (céramique-céramique et métal-métal) ont principalement concerné les patients âgés de moins de 50 ans voir jusqu'à 60 ans si leur activité physique était importante au moment de l'implantation de la prothèse. En France, le couple métal-métal était utilisé dans 7,7 % des poses en 2007. A ce jour, cette fréquence est estimée à moins de 2 %.

6 fabricants se partagent le marché français. Un seul d'entre eux continue à commercialiser un modèle de petite tête à haute teneur en carbure avec un avis favorable pour le remboursement. Il n'existe plus de prothèse à grosse tête sur le marché français à ce jour, même si certains patients en portent encore. Deux fabricants continuent à commercialiser un modèle de prothèse de resurfaçage, qui ont obtenu un avis favorable pour leur remboursement. La population cible pour le resurfaçage est estimée entre 500 et 3 000 patients âgés de moins de 50 ans.

En février 2011, la FDA a publié des informations et recommandations concernant les prothèses de hanche métal-métal. Début 2012, l'Agence a mis en place un groupe de travail métal-métal. En mars 2012, elle a émis des recommandations à l'attention des professionnels de santé, pour le suivi des patients porteurs de prothèses de hanche métal-métal. Le même mois, le *Lancet* faisait état des résultats de l'étude observationnelle réalisée entre 2003 et 2011 issue du registre anglo-gallois, qui mettait en évidence des taux de révisions très supérieurs chez les patients porteurs des prothèses de hanche métal-métal, notamment par rapport au couple céramique-céramique.

En juin 2012, la Commission européenne a souhaité mettre en place une Task Force afin d'évaluer les données disponibles chez les fabricants au regard de la balance bénéfique/risque de ces dispositifs. Elle a également mandaté le SCENIHR (Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux) en juillet 2012 pour recueillir son avis scientifique sur les effets à moyen et long terme, locaux et systémiques, de la présence dans le corps des particules métalliques libérées par les prothèses métal-métal. Les travaux du SCENIHR et de la Task Force ont été menés en 2013 et début 2014 et le SCENIHR a publié son avis préliminaire en mars 2014.

Les travaux de la Task Force ont abouti à la rédaction d'un consensus de constat d'évaluation par type de prothèses métal-métal, sans préconisation sur le devenir des produits. Ce texte sera proposé pour adoption au groupe européen MDEG en tenant compte de l'avis définitif du SCENIHR.

*Les travaux de la task force n'étant pas publics à la date de publication de ce compte-rendu, les données restent confidentielles.*

Les conclusions du SCENIHR sont quant à elles liées à la caractéristique de chacun des composants de la PTH métal-métal. Globalement, le SCENIHR recommande :

- de ne pas utiliser un couple métal-métal chez les femmes en âge de procréer,
- Concernant les petites têtes, le taux de survie est globalement satisfaisant à 10 ans. Il dépend de la dureté du métal utilisé : si le matériau utilisé est à très haute teneur en carbure, le taux de survie à 10 ans est estimé entre 94 et 98 %. Si la teneur en carbure du produit est basse, les résultats ne sont pas satisfaisants, avec un taux de révision pouvant atteindre 18 % à 12 ans. Dans les deux cas, les débris métalliques peuvent être libérés. Il convient d'appliquer un suivi habituel sans recommandation particulière sur le dosage des ions,

- Concernant les grosses têtes, le taux d'échec est élevé dans les études cliniques à court et à moyen terme, avec une mauvaise performance de ces implants : le SCENIHR déconseille donc leurs implantations. Pour les patients déjà implantés avec ce dispositif, la préconisation du SCENHIR est un suivi annuel pour la durée de vie de la prothèse, associé à un dosage régulier des ions métalliques.

Dans le cas particulier des prothèses de resurfaçage :

- Le taux de survie globale actuel est inférieur à ceux des implants conventionnels,
- Le taux de survie est similaire aux implants classiques chez les patients jeunes, de sexe masculin avec un type performant d'implant (donc marque-dépendant), une taille suffisante de la tête native du patient et un positionnement correct lors de la chirurgie nécessitant l'intervention de chirurgiens expérimentés,
- Un suivi annuel est préconisé pour les 5 premières années d'implantation de la prothèse, puis un suivi habituel suffit en l'absence d'anomalie clinique et radiologique. Des dosages des ions sont également préconisés,
- Concernant les patients à risque (petite taille des composants, femme, recouvrement insuffisant de la tête par la cupule...), le suivi doit être annuel pour la durée de vie de la prothèse,
- Le dosage des ions métalliques est recommandé au moins dans les premières années après la pose.

L'ANSM propose à la Commission de valider un plan d'actions relatif à ces produits. Plusieurs décisions concernant les 3 catégories de prothèses à couple de frottement métal-métal (modalités réglementaires à préciser) sont proposées :

- L'arrêt d'utilisation des prothèses de resurfaçage, au vu de l'indication très restreinte, des conditions nécessaires à leur pose, de la présence d'alternative disponible, des incertitudes persistantes sur la toxicité systémique aux ions métalliques, impliquant un suivi renforcé avec dosage des ions au moins sur les premières années après la pose.
- L'arrêt d'utilisation des grosses têtes, le taux de reprise étant supérieur à tout autre couple de frottement,
- L'utilisation des petites têtes à haute teneur en carbure persiste, sauf pour les femmes en âge de procréer : une décision doit être envisagée à l'encontre des petites têtes à faible teneur en carbure,

Concernant les patients déjà implantés avec une PTH, l'ANSM a proposé dans le cadre de recommandations en 2012 :

- Un suivi habituel des porteurs de prothèses de hanche en absence d'anomalie clinique ou radiologique,
- La réalisation d'un logigramme détaillant ce suivi et la prise en considération des anomalies radiologiques ou cliniques,
- En l'absence de consensus sur l'intérêt clinique de dosages systématiques des ions métalliques cobalt et chrome dans le sang, ces dosages peuvent être utiles dans l'aide à la décision dans le cas où les examens d'imagerie ne seraient pas probants.

Compte tenu de ces recommandations de 2012 et de l'avis du SCENIHR, l'ANSM a créée en juin 2014 un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire sur le sujet « prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal », composé d'experts orthopédistes et de toxicologues dont la mission est de donner un avis sur la mise à jour des recommandations de suivi des patients porteurs de PTH à couple de frottement métal-métal au regard de l'avis du SCENIHR. Ces recommandations doivent être déclinées pour chacune des 3 catégories de prothèses. L'Agence souhaite adapter les recommandations du SCENIHR aux pratiques françaises.

L'avis de la Commission de suivi du rapport entre le bénéfice et le risque est sollicité sur le plan d'actions proposé. L'avis peut être décliné comme suit :

- Un avis sur le plan de travail suivi pour la mise à jour des recommandations émises en mars 2012 (CSST),
- La Commission a-t-elle des éléments complémentaires à soumettre à l'attention de l'ANSM pour le suivi des patients implantés ?
- Un avis sur les décisions proposées pour les différents produits.

*Hélène BERRUE-GAILLARD quitte la séance à 15 heures 55.*

Sophie GAUTIER s'enquiert des critères qui amènent à choisir un matériau plutôt qu'un autre.

Philippe TRACOL distingue les couples de frottement dur-mou (métal-polyéthylène ou céramique-polyéthylène) qui sont les plus anciens des couples dur-dur (céramique-céramique et métal-métal). Jusqu'à présent, on estimait que le problème essentiel des PTH provenait de l'usure du polyéthylène. Ainsi, on préconisait des couples dur-dur jusqu'à 70 ans et des couples métal-polyéthylène après 70 ans, pour des raisons de coût et de durée de vie supposée. Les couples métal-métal, qui avaient disparu, sont réapparus voici quelques années avec des procédures métallurgiques plus performantes. C'est essentiellement l'âge qui définit le choix, ainsi que les habitudes du chirurgien.

Catherine SGRO demande si la différence de coût est importante entre les PTH métal-métal et céramique-céramique. Elle s'enquiert de la toxicité des ions métalliques sur le plan clinique et de la relation existant entre le taux de révision et la libération des ions métalliques.

Philippe TRACOL explique que le couple métal-polyéthylène est le moins coûteux. Les couples céramique-céramique et métal-métal sont les plus chers et d'un prix équivalent.

A ce jour, la toxicité des ions n'est pas connue. Il existe une toxicité locale liée au relargage de particules métalliques par les têtes de gros diamètres, pouvant entraîner la création de faux kystes ou de fausses tumeurs (pseudotumeurs), avec des réactions macrophagiques entraînant une destruction majeure des parties molles. Ce problème se retrouve également avec l'ostéolyse sur le polyéthylène, mais est beaucoup plus rapidement dans le cas du couple métal-métal. Cette toxicité locale est liée à la libération de particules de métal et à des phénomènes immuno-allergiques.

Concernant la toxicité des ions, le taux maximum autorisé de cobaltémie dans l'industrie métallurgique est de 0,2 µg. Les patients porteurs de PTH présentent parfois des taux de 10 à 20 µg, sans que cela traduise une toxicité. Tous les patients porteurs d'implants métalliques (osseux ou dentaires) présentent une cobaltémie plus élevée que la normale. Les chirurgiens appellent à la vigilance quand le taux est supérieur à 5 µg et estiment qu'une intervention est nécessaire lorsqu'il est supérieur à 10 µg.

Thierry VIAL ne saisit pas alors quelle position adopter au regard du dosage des ions. Sur une diapositive, le dosage est recommandé, sur une autre, l'intérêt du dosage ne semble pas démontré. Il reconnaît que la toxicité du cobalt est encore peu renseignée, mais cite quelques cas de myocardopathies liés à de forte teneur en cobalt. Il considère que l'exclusion des femmes enceintes est un excès de précaution.

Brigitte HEULS précise que l'exclusion des femmes en âge de procréer est une préconisation issue de l'avis du SCENIHR européen ; Ce dernier fait également état de l'incertitude relative à la toxicité, qui nécessite des études complémentaires approfondies.

Philippe TRACOL explique que le dosage de la cobaltémie, non remboursé par la sécurité sociale, est un outil de décision de ré-intervention. Le Comité d'expert doit déterminer à quel moment préconiser cet examen en routine. Les études scientifiques démontrent une forte élévation de la cobaltémie au cours des premières années d'utilisation, liée au rodage de la prothèse, puis une diminution. La cobaltémie n'est pas l'examen princeps pour décider d'une ré-intervention, sauf en cas de cobaltémie très élevée (supérieure à 10 µg) ce qui traduit une usure anormale du couple. Elle est considérée davantage sur le volet mécanique que sur celui de la toxicité.

Concernant la question relative au lien entre le taux de révision et le relargage d'ions métalliques, il convient de distinguer le resurfaçage des grosses têtes. Certaines complications sont liées à la technique même de resurfaçage (fracture du col, descellement...) et d'autres sont propres au couple métal-métal. La révision répond soit à une défaillance mécanique soit à la formation de tumeur liée au relargage ionique.

Catherine SGRO demande si l'on peut faire un amalgame entre les deux situations. Elle suppose que l'avis de la Commission est demandé sur ces prothèses au regard du relargage des ions.

Brigitte HEULS assure que la question est plus globale et porte sur le taux de révision et sur la problématique du relargage. Le problème posé par les PTH métal-métal est bien de deux ordres (descellement et relargage des ions).

Philippe TRACOL explique qu'à moyen terme, la défaillance mécanique de l'implant est plus inquiétante que le relargage ionique. Plusieurs pays européens ont la chance de disposer de registres, contrairement à la France. Ces registres montrent que les taux de révision de ces implants sont plus élevés que ceux des autres.

Pascale DUGAST suppose que des signes douloureux accélèrent la révision et que les radios et IRM entérinent le positionnement de la prothèse. C'est donc davantage sur la base de ces signaux que sur celle du relargage qu'une révision de la prothèse est proposée.

Philippe TRACOL le confirme, sauf si la cobaltémie est très élevée, même si elle n'a pas de traduction radiographique ou clinique, ce qui reste exceptionnel.

Pascale DUGAST demande si une opération est réalisée sur un simple signal de cobaltémie élevée.

Philippe TRACOL explique qu'au début des poses de prothèses, certains patients revenaient avec des pseudotumeurs, qui étaient des faux kystes liés à libération de particules. Il arrive également que des prothèses se comportent mal mais que les patients soient asymptomatiques, même avec des prothèses datant de 15 à 20 ans. Il est difficile de proposer une intervention à un patient qui va bien. Sur le couple métal-métal, un patient n'est pas repris sur le seul critère de la cobaltémie. Lorsque la cobaltémie est très élevée, elle traduit forcément des lésions de la prothèse.

Jean LAFOND demande quel est le nombre de PTH en circulation.

Philippe TRACOL rappelle que 140 000 prothèses sont posées par an. Les patients sont opérés de plus en plus jeunes (autour de 70 ans) : avec une espérance de vie estimée de 20 ans, leur volume est donc important.

Michel DOUSTEYSSIER s'étonne de voir figurer le scanner dans l'arbre décisionnel de suivi, alors qu'il est très artefacté par les prothèses métalliques.

Philippe TRACOL explique que le SCENHIR préconise idéalement la MARS-IRM, qui limite tous les artefacts métalliques. Ces équipements n'existent cependant pas partout.

Michel DOUSTEYSSIER demande si l'arbre décisionnel ne peut pas être pondéré dans ce sens : il suppose que des décisions sont prises sans ces examens et qu'il n'est pas indispensable de les faire apparaître.

Philippe TRACOL assure que l'imagerie est nécessaire. La radiographie montre peu de choses, l'échographie est opérateur dépendant. Seuls restent à disposition la MARS-IRM et le scanner. Il est intéressant d'avoir des examens d'imagerie préalable pour prévoir l'intervention chirurgicale.

Sophie GAUTIER comprend que les petites têtes présentent encore un intérêt mais que les grosses têtes ne sont plus fabriquées. Elle demande quels sont les arguments permettant de choisir une prothèse de resurfaçage métal-métal et s'il existe d'autres types de prothèse de resurfaçage (céramique/céramique...).

Philippe TRACOL explique que le resurfaçage est réservé à une population d'hommes jeunes, pour une raison anatomique (ratio diamètre de tête/diamètre de col) et non de tératogénicité. Cette pratique permet de conserver la longueur de col et la proprioceptivité liée à la matière osseuse. Elle permet à des hommes de poursuivre leurs activités sportives. Il précise qu'il n'existe pas d'autre type de prothèse de resurfaçage que celle du métal-métal.

Sophie GAUTIER en déduit que si cette prothèse est supprimée, cela supprimera l'alternative d'économie de l'os.

Philippe TRACOL précise que l'économie osseuse porte seulement sur 2 à 2,5 cm.

Brigitte HEULS ajoute que l'économie osseuse relative porte sur le fémur mais non sur le cotyle.

Sophie GAUTIER suppose donc que cette prothèse ne manquerait pas aux orthopédistes si elle venait à disparaître.

Philippe TRACOL rappelle qu'il représente dans cette instance la communauté des orthopédistes, qui estime que cette alternative métal/métal est intéressante car elle permet à des gens jeunes de poursuivre une activité physique très intense.

Brigitte HEULS ajoute que dans ce cas, l'implantation de cette prothèse de resurfaçage ne peut être réalisée que dans des conditions particulières de compétences du chirurgien et de positionnement de la prothèse.

Philippe TRACOL précise que cette prothèse concerne 400 à 500 patients par an et n'est posée que dans deux centres en France, à Lille et à Toulouse.

Marie-Laure LAROCHE demande s'il existe actuellement un registre sur le suivi des patients.

Philippe TRACOL regrette que le registre existant ne soit pas obligatoire. Sur les 140 000 prothèses posées chaque année, seules 2 000 ou 3 000 sont incrémentées. Tant que le registre ne sera pas obligatoire, les données épidémiologiques ne seront pas disponibles. Les seules données sont celles issues des déclarations de matériovigilance, qui sont obligatoires mais ne sont pas toujours déclarées. La SOFCOT et l'ANSM doivent sensibiliser les chirurgiens orthopédistes à déclarer pour obtenir un registre utilisable.

Brigitte HEULS confirme que l'ANSM a financé la fédération des spécialités médicales afin de mettre en place un registre générique utilisé pour différents types de dispositifs médicaux. L'appel d'offres est en cours pour mettre en place un tel registre. Elle travaille par ailleurs avec le Ministère de la Santé et la DGS pour que cette incitation au remplissage des registres soit conditionnée à un caractère obligatoire, éventuellement lié au remboursement du séjour. Enfin, le futur règlement européen relatif aux dispositifs médicaux aura un article incitant les états membres à promouvoir la création de registres obligatoires. Le travail avance.

Loïc DE CALAN demande si le plan d'actions proposé par l'ANSM est le même que celui de la Commission de matériovigilance de la SOFCOT, ce qui semblerait logique.

Philippe TRACOL rappelle qu'il est soumis à une clause de confidentialité en tant qu'expert ANSM. Il n'a pas évoqué la proposition de plan d'actions de l'ANSM avec la SOFCOT. A ce stade, il peut exprimer la position de la commission de matériovigilance de la SOFCOT qui est la suivante : les petites têtes n'ont pas donné d'anomalies particulières à long terme, les grosses têtes doivent être éliminées et le resurfaçage peut être utilisé dans des cas précis et ciblés.

*Jean LAFOND quitte la séance à 16 heures 25.*

Loïc DE CALAN s'étonne alors du besoin de créer un comité ad hoc alors que la Commission de Matériovigilance de la SOFCOT peut tout à fait régler cette question. Cette société est unique et incontournable en France.

Philippe TRACOL indique que ce comité technique correspond à peu près à la Commission de matériovigilance de la SOFCOT, rejointe par un toxicologue. La Commission de matériovigilance travaille avec l'ANSM depuis près d'un an sur le sujet.

Brigitte HEULS rappelle que les recommandations écrites par l'Agence en 2012 avaient été portées par la SOFCOT.

Loïc DE CALAN demande si un orthopédiste accrédité n'a pas l'obligation de s'inscrire dans ce type de registre et s'il existe un registre de changement de prothèse.

Philippe TRACOL répond négativement aux deux questions.

Brigitte HEULS explique qu'il s'agit d'un des axes de réflexion de la DGS.

Thierry VIAL demande si l'ambition de l'ANSM est d'avoir un registre pour tout type de prothèse.

Brigitte HEULS le confirme, dans l'idéal. Dans un premier temps, ces registres doivent être rendus efficaces pour les dispositifs médicaux les plus à risque.

Thierry VIAL invite l'ANSM à se concentrer en priorité sur les grosses têtes, sur lesquelles il semble que la majorité des risques ont été identifiés.

Philippe TRACOL précise qu'elles représentent 2 % du marché en ce qui concerne les PTH.

Brigitte HEULS ajoute que l'ANSM est également préoccupée par d'autres dispositifs médicaux non orthopédiques. L'ANSM souhaite avoir un registre dans d'autres situations à risque.

Philippe TRACOL précise que l'objectif du registre n'est pas de réaliser un suivi clinique mais de connaître la durée de vie d'une prothèse (déclaration du jour de pose et du jour de retrait avec le motif de retrait).



Thierry VIAL demande si le chirurgien qui effectue le retrait à accès au registre de celui qui a posé la prothèse. La difficulté d'accès aux données nominatives est très forte en France.

Philippe TRACOL indique que le registre de la SOFCOT, qui existe depuis 7 ou 8 ans, est le seul où il est autorisé d'entrer le numéro de sécurité sociale du patient.

Pierre AMBROSI invite les membres de la Commission qui ne sont pas encore exprimés à prendre la parole.

Véronique MICHOT se déclare non compétente sur le sujet.

Philippe TRACOL explique que pour que la hanche ne se déboîte pas, une grosse tête est nécessaire. Mais plus la tête est grosse, plus elle s'use. Le problème de la stabilité versus usure est récurrent.

Patrick CARLIER adhère à l'idée du registre tel que présenté dans le cadre du rapport bénéfice/risque.

Brigitte HEULS rappelle que la problématique porte davantage sur les modalités du suivi que sur le registre. Le suivi des patients relève d'un protocole de suivi que l'Agence souhaite préconiser par ailleurs. Les trois aspects produits, patients et registres ne sont pas exclusifs.

Philippe TRACOL confirme que l'objectif est d'identifier les patients à risque et de déterminer comment les suivre.

Pierre AMBROSI demande si le patient est informé de tous les risques existants.

Philippe TRACOL explique que les chirurgiens ont l'obligation d'informer les patients avant l'opération sur les risques encourus. Lorsqu'une prothèse métal-métal est implantée, le SCENHIR recommande notamment de donner une information spécifique sur le problème du relargage d'ions métalliques et du suivi particulier associé.

Pascale DUGAST rappelle qu'il est obligatoire de noter dans tous les hôpitaux l'ensemble des dispositifs implantables. Les pharmacies hospitalières doivent donc toutes saisir ces informations. Si les instances s'orientent vers un registre général, il faudra veiller à éviter des doubles voire triples saisies. Les pharmacies hospitalières sont déjà confrontées à d'importantes difficultés pour appliquer cette réglementation, en raison des systèmes informatiques hétérogènes et mal reliés aux blocs.

Brigitte HEULS assure que la réflexion est menée conjointement avec la DGOS pour tenir compte de ces facteurs.

Pierre AMBROSI invite la Commission à se prononcer sur le plan de travail proposé relatif aux réflexions à mener par le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire sur les préconisations à proposer aux professionnels de santé confrontés à un patient porteur d'une PTH afin de l'aider à se positionner selon la situation et à quelle fréquence.

Loïc DE CALAN estime que cette réflexion doit être menée avec la Commission de matériovigilance de la SOFCOT.

Brigitte HEULS répète que les experts orthopédistes qui composent ce Comité sont exclusivement des membres de la SOFCOT.

Sophie GAUTIER estime qu'il est plus simple de travailler directement avec la SOFCOT. Elle ne saisit pas dans quelle mesure la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé peut aider l'ANSM et le Comité sur le sujet.

Brigitte HEULS explique que l'ANSM souhaitait entendre les remarques de la Commission : elle a noté celles relatives au registre. L'ANSM n'a pas encore pris sa décision concernant le 3<sup>ème</sup> point relatif au resurfaçage.

Catherine SGRO insiste sur la nécessité de travailler sur la traçabilité des dispositifs médicaux en France.

Brigitte HEULS assure que cette problématique correspond à un des points du nouveau règlement européen (identifiant unique). Aujourd'hui, il ne s'agit pas encore de savoir quel dispositif implanter mais de savoir s'il convient de continuer à implanter des dispositifs de ce type et de suivre cliniquement les patients implantés.

Catherine SGRO estime que les données du PMSI peuvent permettre de savoir qui a reçu quoi et à qui on a enlevé quoi, ce qui permet d'avoir un registre.

- *L'utilisation des petites têtes à haute teneur en carbure persiste, sauf pour les femmes en âge de procréer : une décision doit être envisagée à l'encontre des petites têtes à faible teneur en carbure*

Michel DOUSTEYSSIER suppose qu'il n'existe pas de données françaises et qu'une extrapolation est faite par rapport au registre suédois. Il demande s'il s'agit des mêmes produits.

Outre les registres, Philippe TRACOL cite des publications scientifiques et des suivis de séries.

*Véronique MICHOT quitte la séance à 16 heures 45.*

Pascale DUGAST se déclare gênée par la restriction aux femmes en âge de procréer. A priori, le dur-dur semble plutôt destiné aux personnes jeunes et assez sportives. La femme sportive en âge de procréer n'aura pas la possibilité de recourir à ce type de prothèse métal-métal.

Philippe TRACOL assure qu'il est possible de se faire implanter un couple dur-mou qui a l'avantage d'amortir les vibrations. Le couple dur-dur céramique-céramique présente des avantages et des inconvénients (grincements, cassures...). Les avis ne sont pas tranchés au sein de la SOFCOT.

Pierre AMBROSI demande s'il existe un consensus au sein de la SOFCOT sur la question des petites têtes à faible teneur en carbure.

Philippe TRACOL le confirme, car le taux de révision est très élevé sur ces petites têtes (18 %).

Brigitte HEULS rappelle avoir mentionné une forte réduction des ventes de PTH métal-métal.

- *L'utilisation des grosses têtes ne doit plus être possible : taux de reprise supérieur à tout autre couple de frottement*

Sophie GAUTIER rappelle que faute de fabricant, les grosses têtes ne sont plus disponibles.

Brigitte HEULS signale que d'autres grosses têtes pourraient revenir sur le marché.

Catherine SGRO estime que ce dossier n'est pas traité dans le sens adéquat. La Commission de suivi du rapport bénéfice/risque devrait se prononcer sur l'avis qui sera remis par le comité ad hoc qui donnera un avis d'experts.

Brigitte HEULS explique que le Comité d'experts statue sur les recommandations de suivi. La question posée à la Commission porte sur le devenir des produits implantés.

Thierry VIAL rappelle que la Commission peut être intéressée par les recommandations de suivi.

- *L'arrêt d'utilisation des prothèses de resurfaçage*

Sophie GAUTIER estime que cette prothèse peut bénéficier à plusieurs centaines de patients en France : il est regrettable de l'arrêter. La limitation à certaines situations permettra de protéger les autres patients non concernés.

Pierre AMBROSI pense que la limitation se fait par le nombre de gestes pratiqués par le chirurgien.

Philippe TRACOL confirme que ce seuil est de 50 cas par an. L'indication est très restrictive et concerne des hommes de moins de 50 ans, présentant une anatomie particulière. Le remboursement de ce type de prothèse est lié à ces données. Les fabricants refusent de fournir les implants aux chirurgiens qui ne sont pas dans les quotas.

Pascale DUGAST indique avoir lu que la FDA envisageait pour ces prothèses de construire un dossier de mise sur le marché identique à celui d'un médicament et demande si la France ira dans le même sens.

*Marie-Laure LAROCHE quitte la séance à 16 heures 48.*

Un évaluateur explique qu'il ne serait alors plus possible de faire des équivalences et que le dépôt d'un dossier serait alors nécessaire auprès de la FDA (PMA Approval).

Brigitte HEULS répond qu'en l'état actuel de la réglementation européenne, il n'est pas possible pour la France d'adopter la même démarche.

*Philippe TRACOL quitte la séance à 16 heures 50.*

- *L'utilisation des petites têtes à haute teneur en carbure persiste, sauf pour les femmes en âge de procréer et une décision doit être envisagée à l'encontre des petites têtes à faible teneur en carbure*

*La Commission rend par 5 voix pour et 3 abstentions<sup>1</sup> un avis favorable sur la persistance de l'utilisation des prothèses de hanche à petites têtes à haute teneur en carbure, sauf pour les femmes en âge de procréer, et sur une prise de décision à l'encontre des petites têtes à faible teneur en carbure.*

Thierry VIAL justifie son abstention par un excès de précaution relatif aux femmes en âge de procréer.

- *L'arrêt d'utilisation des grosses têtes (taux de reprise supérieur à tout autre couple de frottement)*

*La Commission rend à l'unanimité<sup>2</sup> un avis favorable sur l'arrêt d'utilisation des prothèses de hanche à grosses têtes.*

- *L'arrêt d'utilisation des prothèses de resurfaçage*

*La Commission s'abstient par 6 abstentions et 2 voix contre<sup>3</sup> sur l'arrêt d'utilisation des prothèses de resurfaçage.*

Sophie GAUTIER défend l'activité de resurfaçage pratiquée dans son établissement.

Patrick CARLIER fait référence à la niche de patients à laquelle ce resurfaçage peut bénéficier.

Thierry VIAL considère ne pas disposer des informations suffisantes aujourd'hui pour se prononcer sur cette interdiction. Il note que l'avis d'un comité de matériovigilance semble s'opposer à l'avis d'un expert du sujet. Les membres de la Commission ne possèdent pas de compétences particulières dans ce domaine.

Brigitte HEULS s'enquiert des informations dont la Commission souhaiterait disposer pour pouvoir se prononcer sur cette question.

Thierry VIAL répond qu'il souhaiterait connaître l'avis de la société savante sur la justification de la niche.

Brigitte HEULS note donc que la Commission suggère de soumettre le sujet de l'indication des prothèses de resurfaçage en plus du suivi au Comité scientifique temporaire.

Pierre AMBROSI ajoute qu'il est également nécessaire d'avoir l'avis d'un toxicologue.

Loïc DE CALAN estime que la Commission aurait dû être interrogée sur l'avis de la SOFCOT.

Brigitte HEULS indique que l'ANSM reviendra vers la Commission à l'issue des travaux du Comité technique concernant le sujet du resurfaçage.

#### **4.4 Conclusions de l'arbitrage Art.31 sur le double-blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC/ARA II/Aliskiren) (Information)**

Un évaluateur indique que cet arbitrage a été déclenché par l'Italie suite à la publication d'une méta-analyse en janvier 2013 qui a examiné l'efficacité long-terme et la sécurité d'emploi du double blocage dans 33 essais

---

<sup>1</sup> 5 voix pour : Pierre AMBROSI, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Sophie GAUTIER et Catherine SGRO ;

3 abstentions : Patrick CARLIER, Pascale DUGAST et Thierry VIAL.

<sup>2</sup> 8 voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Sophie GAUTIER, Catherine SGRO et Thierry VIAL.

<sup>3</sup> 2 voix contre : Patrick CARLIER et Sophie GAUTIER ;

6 abstentions : Pierre AMBROSI, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Catherine SGRO et Thierry VIAL.

cliniques impliquant plus de 68 000 personnes. Cette étude n'a pas montré de bénéfice du double blocage sur la mortalité toute cause ni sur la mortalité cardiovasculaire comparativement à une monothérapie. Par contre, elle rapporte une augmentation de 55 % des hyperkaliémies, de 66 % des hypotensions et de 41 % du risque d'insuffisance rénale.

L'Agence avait publié un point d'information rappelant le bon usage et les règles d'association de ces médicaments en mars 2013.

Cet arbitrage a concerné tous les IEC / ARA II / Aliskiren seuls ou en association et tous les types de procédures soit en France, hors procédures centralisées, 135 princeps et 408 génériques pour les IEC, 58 princeps et 681 génériques pour les ARA II. Le rapporteur et les 8 co-rapporteurs ont réalisé une revue des données de laboratoires et des publications et ont consulté le SAG cardiovasculaire, dans l'objectif d'avoir une harmonisation des informations entre les RCP et des recommandations communes à toutes les spécialités.

Plusieurs essais ont démontré un effet bénéfique du double-blocage, mais ils ont été suivis par la publication des premières méta-analyses démontrant l'existence d'effets délétères. Le premier de ces essais cliniques est l'essai ONTARGET qui a démontré une incidence significativement plus élevée pour hyperkaliémie, insuffisance rénale, hypotension et de syncope. Cet essai a entraîné une modification de l'AMM du Telmisartan® et d'autres molécules, en ajoutant une mise en garde sur le double blocage du SRAA. En 2011, l'essai Altitude a été arrêté prématurément en raison de l'augmentation de l'incidence des EI (atteintes rénales, hyperkaliémie, hypotension et AVC). A l'issue de cet essai, les RCP ont été modifiées par l'ajout d'une contre-indication du DB Aliskiren + IEC ou ARA II dans la population de l'étude et des mises en garde pour la population générale. Enfin, l'essai VA NEPHRON D mené chez des vétérans américains diabétiques a été arrêté prématurément pour alerte de sécurité, sans bénéfice observé sur la mortalité ou les événements cardiovasculaire mais avec une augmentation significative du risque (hyperkaliémie et insuffisance rénale aiguë).

Dans le cadre du PRAC et du CHMP, les états européens se sont accordés sur les conclusions suivantes :

- L'association d'un IEC ou d'un ARA II avec un médicament contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux ( $DFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ),
- Un IEC et ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique,
- Il est établi que l'association d'un IEC, d'un ARA II ou de l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale, en conséquence le double blocage du SRAA n'est pas recommandé,
- Lorsqu'une telle association doit être nécessaire, elle doit être réalisée sous la surveillance d'un spécialiste avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle,
- Le maintien pour le Candésartan® et le Valsartan® de la possibilité d'associer un IEC et un ARA II dans l'insuffisance cardiaque symptomatique en cas de non-réponse ou d'intolérance aux traitements de 1<sup>ère</sup> intention.

Pierre AMBROSI demande si ces associations de médicaments concernent un grand nombre de patients.

Un évaluateur répond qu'ils représentent environ 0,2 % de la population prescrite en France, en Allemagne et en Grande-Bretagne en 2012.

#### **4.5 Programme systématique de révision/réévaluation du bénéfice/risque : processus**

*Ce point est reporté.*

*La séance est levée à 17 heures 05.*