

## Commission d'AMM du 22 mars 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 9 minutes.

**M. BERGMANN** : En attendant le président qui va arriver avec un peu de retard, peut-on avoir un retour rapide du CHMP qui n'était pas prévu.

**Evaluateur de l'Afssaps** : On a le quorum.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 12 au 15 mars 2012**

**M. LECHAT** : On avait oublié de marquer au programme le retour du *Committee for Medicinal Products for Human* (CHMP). En réalité, il n'y a pas beaucoup de nouveaux dossiers qui ont été adoptés lors du dernier CHMP, la semaine dernière.

Il y a eu finalisation de l'arbitrage sur Protelos qui avait été lancé par la France suite à la problématique bénéfique / risque des complications thromboemboliques et cutanées de ce médicament, prescrit pour la prévention des complications osseuses (les fractures vertébrales chez la femme ménopausée). La conclusion de l'arbitrage a été que l'on a rajouté ou précisé une contre-indication. Il y avait simplement précaution d'emploi avant. Là, c'est contre-indication en cas d'antécédent d'accident thromboembolique et d'immobilisation. De plus, on recommande une réévaluation, par le médecin, du rapport bénéfique / risque pour chaque patient au-delà de 80 ans. On a rajouté, dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), un renforcement de l'information sur le risque de complication cutanée et rappelé que lors de la survenue de complications (d'éruption cutanée), le patient doit alerter son médecin pour décider rapidement de l'arrêt du traitement, pour éviter le développement d'un Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome.

En revanche, la demande de la France d'un positionnement en seconde indication après les biphosphonates n'a pas été retenue. C'est un renforcement de l'utilisation, avec un renforcement de la contre-indication en cas de risque thromboembolique veineux.

Ça vous va M. BERGMANN, qui êtes particulièrement sensibilisé au dossier ?

**M. BERGMANN** : Ça me va bien. Ce que l'on peut même dire et ce qui me va encore mieux c'est que finalement, il y a eu une étude qui a été faite sur 72 000 nouvelles prescriptions de Protelos, avec un suivi, sur les trois mois qui suivaient cette nouvelle prescription, de 72 000 femmes en 2010-2011 qui a conduit à la mise en évidence de onze hospitalisations - si je me souviens bien - pour réaction cutanée sévère d'imputabilité douteuse (parce qu'il y a toujours des polymédications). Néanmoins, le travail a été fait. Ça permet de dire, avec onze hospitalisations (pour des choses qui pourraient être des DRESS) sur 72 000 nouvelles prescriptions, que le taux d'événements cutanés graves qui était de l'ordre de 1 / 10 000 dans cette étude correspond à peu près à ce qui avait été connu avant. Il est bien que cette étude ait eu lieu. Elle a été réalisée rapidement et efficacement. Elle confirme et tranquillise les interrogations que l'on avait à ce sujet. Je voulais encore remercier ceux qui l'avaient faite. Elle pourrait même être publiée.

**M. LECHAT** : OK. Sinon, il y a eu, en gros, d'autres dossiers quelque peu secondaires sur des vaccins, sur des harmonisations de libellés d'indication sur le vaccin Priorix qui est un vaccin qui est déjà sur un certain nombre de marchés nationaux. C'est un vaccin contre les oreillons et la rubéole. Le laboratoire est GSK.

C'est une harmonisation du libellé du schéma de vaccination qui permet d'étendre notamment la vaccination, avec ce vaccin, entre 9 et 12 ans, qui était initialement prévu uniquement au-dessus de 12 ans. Là, l'harmonisation a permis d'autoriser la vaccination à partir de 9 ans.

Ensuite, dans le même cadre d'harmonisation de RCP, nous avons Femara qui est létrozole, qui est un antiaromatase prescrit chez les femmes ménopausées avec cancer du sein. Ça aboutit à une réduction de la production d'oestrogène. Là aussi, c'est une harmonisation du libellé d'indication. Je ne vous détaille pas le libellé parce qu'il y a dix lignes de précisions des différentes indications. Ça a été l'objet de cette harmonisation.

Ensuite, on a eu un renouvellement d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du vaccin de chez Novartis Menveo qui est un antimeningococcique avec, là aussi, une légère modification du RCP ; idem pour un autre vaccin qui est rubéole, varicelle et oreillon qui est le Proquad - je crois que c'est Novartis - qui était une mise à jour du RCP et renouvellement d'autorisation de mise sur le marché.

Ce sont les principaux éléments. C'est pour ça qu'effectivement, il n'y avait pas de dossiers majeurs, ce mois-ci et, de nouvelles autorisations de mise sur le marché.

#### ▪ **Médicaments de cardiologie et thrombose**

**M. BERGMANN** : On commence par Aldalix ou non ? Le groupe de travail cardiologie ?

**M. LIEVRE** : Est-ce qu'il s'agit seulement des relevés ?

**M. BERGMANN** : Il s'agit des relevés d'avis du groupe cardiologie.

**M. LIEVRE** : Est-ce tous les relevés d'avis ? Il y a aussi un lien avec le groupe de travail des cardiologues. Il y a la réévaluation du rapport bénéfice / risque d'Aldalix avec une présentation spéciale.

**M. BERGMANN** : On va attendre M. VITTECOQ pour la présentation spéciale.

**M. LIEVRE** : Je vais commencer par Succicaptal qui est chélateur du plomb et du mercure, pour lequel il y a deux relevés d'avis. Il y en a un, c'est très court : il s'agit d'une extension de gamme. Jusqu'à maintenant, c'était seulement à 200 mg. Maintenant, le laboratoire a proposé une forme à 100 mg qui, en particulier, est mieux adaptée au traitement des enfants et qui font l'objet de traitement de l'intoxication chronique par le plomb provenant des vieilles peintures...

**M. CLAUDE** : Pourquoi le groupe cardiologie est-il concerné ?

**M. LIEVRE** : Le groupe cardiologie, pour une raison que je ne connais pas - historique sans doute - s'occupe des chélateurs.

**Evaluateur de l'Afssaps** : L'unité Pharmaco-Toxico-Clinique (PTC 2) a en charge l'ensemble des antidotes. Par défaut, nous ne savions pas à quel groupe de travail raccorder l'évaluation de ces molécules. D'un commun accord, comme nous en avons en cardiologie, nous avons décidé que l'évaluation se ferait au sein du groupe cardiologie thrombose.

**M. LIEVRE** : Le groupe cardiologie thrombose s'en occupe avec beaucoup d'attention.

**M. CLAUDE** : De toute façon, il y a des toxicologues cliniciens comme mon collègue et ami M. BAUD ; ça existe.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Nous travaillons activement avec M. BAUD lorsque nous en avons l'occasion. Notre unité – puisqu'elle s'occupe des antidotes – a des liens étroits avec, également, les toxicologues et l'unité de toxicologie, pour les plans Vigipirate, Piratox avec qui nous avons collaboré. Nous avons collaboré. Également avec M. BAUD, en effet; Il fait partie des experts que nous avons rencontrés. Dans les réunions communes, sur ces dossiers-là, nous avons largement été associés. Nous connaissions donc bien M. BAUD.

**M. LIEVRE** : Ensuite, il y a un dossier Succicaptal 200 mg, celui qui est actuellement commercialisé avec des modifications du RCP et de la notice pour lesquelles, un avis favorable a été donné, sous réserve de certains changements de libellé et d'harmonisation par rapport au thésaurus des interactions médicamenteuses. Une interrogation a été faite auprès du laboratoire pour savoir si le complexe, aussi bien plomb que mercure, était dialysable. En effet, dans certains cas, on peut avoir une intoxication avec une insuffisance rénale provoquée par les métaux lourds. Ça peut être intéressant d'avoir, dans le RCP, la mention de caractère dialysable ou non.

On n'a pas d'expérience précise à ce sujet chez l'Homme. Cependant, on a reçu pas mal de réponses qui orientent vers un caractère dialysable pratiquement certain de ce complexe.

On a l'Avlocardyl. Là, c'est très simple. C'est une mise à jour du thésaurus.

Ensuite, Lasilix : ça, c'est une série de modifications du RCP qui courent depuis pas mal de temps. Les premières demandes, c'est en janvier 2009. Finalement, on a essentiellement un avis favorable. Néanmoins, il y a un certain nombre de modifications qui ont été demandées par la cellule interaction médicamenteuse pour être toujours en ligne avec la forme actuelle du thésaurus.

**M. THERY** : Juste un petit mot sur le Lasilix : le *Vidal* a pour but de rendre service aux médecins traitants et de donner des choses pratiques. Il a, par ailleurs, de plus en plus de volume et, souvent, plusieurs pages pour un RCP. Je suis étonné que l'on mette - il paraît que c'est le règlement - que ce médicament ne contient pas de sodium. Je ne sais plus la phrase exacte mais c'est ce que ça veut dire. Plus bas : « Ce médicament contient de l'éthanol équivalent à 1 ml de vin (à prendre en compte chez les insuffisants hépatiques et les alcooliques) ». Je ne sais pas si c'est vraiment utile de mettre ça. Il paraît que c'est le règlement. C'est tout.

**M. BERGMANN** : Non, je ne suis pas sûr que ce soit le règlement absolu de mettre « 1 ml de vin ». On peut peut-être profiter de ces modifications pour changer la phrase et faire plaisir à M. THERY.

**M. LIEVRE** : Ça n'a évidemment soulevé aucune objection du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Le Lisinopril, c'est encore une modification des informations liées à la grossesse et à l'allaitement. Lisinopril, c'est un générique donc, on passe.

Peut-être le plus important, c'était Syntocinon, l'ocytocine. Là encore, ce sont des modifications de l'Information (DMI). Ça aboutit à une mise en garde concernant l'injection intraveineuse rapide.

Deuxièmement, il y avait eu un problème d'allongement de QT. Les choses ne sont pas d'une très grande clarté en ce qui concerne cet allongement de QT. Il y a eu une étude qui a été réalisée par une équipe de Saint-Antoine, qui est assez spécialisée dans les problèmes de QT. Il y a une augmentation du QT chez les patientes qui sont soumises à une anesthésie générale. Le problème est que l'augmentation est mesurée par rapport à avant l'induction de l'anesthésie. Si l'on mesure par rapport au QT qui est obtenu sous anesthésie, la différence n'est plus significative. Enfin, il y a un certain flou à ce sujet qui laisse une interrogation. L'interrogation est double : l'interprétation de cette augmentation qui est de courte durée et le fait que le produit a été administré par bolus alors que, par ailleurs, on contre-indique l'utilisation du bolus.

Ça aboutit à une demande du groupe qui est que le laboratoire procède à une étude *in vitro* sur le *human Ether-à-go-go-Related Gene* (hERG) (le premier segment de l'étude sur hERG), de façon à être sûr si l'ocytocine augmente réellement le QT.

Dernier dossier, il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle, avec les Pays-Bas comme référence.

**M. BERGMANN** : On est sûr Syntocinon. Y a-t-il des commentaires ?

Je suis resté assez perturbé par le fait que c'est tout de même un médicament d'urgence, utilisé dans n'importe quelle clinique et maternité, probablement dans des situations où l'on n'a pas forcément le temps de lire la notice. Cette notion de bolus, est-ce qu'elle est connue des utilisateurs, des obstétriciens, des infirmières, des sages-femmes dans les salles de travail ? Le positionnement de ce médicament, en dehors de ce problème purement cardiologique que vous avez bien évoqué, lorsque l'on voit qu'il est écrit que ce produit ne doit jamais être utilisé en cas d'accouchement difficile...

**M. LIEVRE** : Ça, c'est un classique.

**M. BERGMANN** : Alors que par définition, si l'on l'utilise, c'est bien qu'il y a des difficultés d'accouchement, qu'il ne doit pas être utilisé en cas de troubles cardiovasculaires, en cas d'augmentation du tonus musculaire... Je ne sais pas très bien si l'usage qui est fait de ce produit correspond à ce que l'on en attend. Autrement dit, en dehors de ce problème cardiologique, est-ce qu'il ne faudrait pas demander aussi aux obstétriciens leur avis sur le positionnement, le rapport bénéfice / risque de ce médicament ?

**M. LIEVRE** : Il est essentiellement utilisé pour réduire les hémorragies *post-partum*. Effectivement, l'augmentation de la contraction est aussi une indication. C'est pour ça qu'évidemment, en cas d'obstacle à l'évacuation de l'enfant par voie vaginale, là, il y a une contre-indication. On a décrit, historiquement, des ruptures utérines.

Par ailleurs, il est vrai qu'en ce qui concerne les sages-femmes, on a fait une interrogation. On a demandé qu'il y ait une interrogation de la profession pour savoir si l'ocytocine a été utilisée par perfusion ou, au contraire, par bolus par les sages-femmes, de façon à faire une action auprès de cette profession, s'il y a lieu, pour éviter l'utilisation du bolus.

**M. TRINH-DUC** : En fait, le Syntocinon n'est pas un médicament de l'urgence. Toutes les femmes qui accouchent ont droit à cinq unités de Syntocinon avant la délivrance pour, justement, éviter les hémorragies de la délivrance. Donc, les sages-femmes utilisent ce médicament tous les jours pour tous les accouchements.

**M. BERGMANN** : Vous voulez dire hors AMM ?

**M. TRINH-DUC** : Non, c'est pour la prévention des hémorragies de la délivrance.

**M. BERGMANN** : Ce n'est pas l'indication : insuffisance de contractions utérines, chirurgie obstétricale, atonie utérine.

**M. TRINH-DUC** : Voilà, c'est ça.

**M. LIEVRE** : Elle est consécutive à une hémorragie de la délivrance.

**M. BERGMANN** : Ce n'est pas une indication en prévention.

**M. TRINH-DUC** : Non, ce n'est pas une indication. C'est tout de même comme ça qu'elles l'utilisent. Ça, c'était une première chose.

Deuxième chose, le mois dernier, il y a eu une cochrane qui est sortie sur l'utilisation du Syntocinon, justement dans cette indication des hémorragies de la délivrance où ils faisaient un comparatif entre l'utilisation en bolus et l'utilisation intramusculaire. La conclusion, comme souvent, ne permettait pas de trancher en faveur de l'un ou de l'autre des modes d'administration. Autrement, c'est un médicament du quotidien de la sage-femme, qu'elle administre sans prescription obstétricale.

**M. BERGMANN** : Justement, compte tenu des réserves cardiologiques qui apparaissent aujourd'hui, est-ce que l'on ne devrait pas demander au groupe gynécologie et aux obstétriciens leur avis et, peut-être, refaire de l'information sur le bon usage de ce médicament-là et sur ses indications ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Justement, comme l'a mentionné M. LIEVRE, il y a une enquête qui va être effectuée auprès des sages-femmes et des obstétriciens pour savoir comment elles l'utilisent en pratique quotidienne, en dehors des implémentations de RCP que l'on fait actuellement. Donc, le sujet n'est pas clos.

**M. BERGMANN** : Là, vous avez posé la question de l'IM (IntraMusculaire) du bolus de la perfusion. Est-ce que vous posez aussi la question de l'indication ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Evidemment, oui.

**M. BERGMANN** : On y reviendra peut-être ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Exactement. Le dossier n'est pas clos.

**M. LECHAT** : A deux titres d'ailleurs, parce que là, on a deux questions : un, l'utilisation hors AMM et la nouvelle loi nous demande de préciser, dans leur AMM, de faire des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Ce serait une illustration que l'on pourrait effectivement préciser.

Deuxième point, vous savez que l'on doit réviser tous les médicaments AMM nationales anciennes. J'ai demandé justement à Jean de voir dans notre liste où se situait le Syntocinon ? Il ne l'avait pas avec lui. Il va redescendre. Il va nous le dire quand est prévue cette...

Catherine, vous avez une idée de savoir où est-ce que l'on a mis le Syntocinon dans notre liste ? On a priorisé en fonction d'un certain nombre de critères dont celui-là. C'est-à-dire, s'il y a un problème potentiellement de risque, il va être réévalué en priorité.

Typiquement, là, pour deux raisons, on pourrait le passer en révision. Justement, dans le programme de révision, dans la réflexion de la révision, on a le hors AMM. C'est-à-dire, est-ce que ce médicament est utilisé en hors AMM ? Est-ce que ce n'est pas l'occasion de...

Là, typiquement, vous avez raison, M. BERGMANN. D'après ce que vous décrivez, il est largement prescrit en hors AMM.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Parmi les critères, il faut aussi se rappeler que c'est un médicament indispensable dans les hémorragies de la délivrance. C'est pour ça que je pense aussi qu'il n'a pas été mis au-dessus de la pile pour la révision. Sachant qu'en plus, il y avait des DMI en cours, ce n'est pas un médicament qui a été revu depuis cinq ans ou dix ans. Néanmoins, on peut le placer un peu plus haut. De toute façon, l'enquête va être faite indépendamment de la révision. Ça, c'est sûr.

**M. LECHAT** : On peut faire d'une pierre deux coups, là.

**M. BERGMANN** : L'indication dans les hémorragies de la délivrance, personne ne la discute. Elle est évidente. Cependant, l'utilisation systématique d'un médicament (surtout si c'est fait en bolus et surtout si l'allongement de QT est lié au mode d'usage) doit pouvoir conduire - ça change l'AMM en tout cas - à des recommandations d'amélioration du rapport bénéfice / risque.

**M. TRINH-DUC** : D'abord, la dose qui est administrée est relativement modérée puisque c'est cinq unités. Deuxièmement, les femmes sont quasiment toujours – en tout cas, en établissement de santé puisqu'il y a aussi les accouchements à domicile – systématiquement perfusées. On n'est pas dans le bolus, là. On le met dans la perfusion puis, ça passe tranquillement avant la délivrance.

**M. BERGMANN** : Effectivement, l'enquête est intéressante. Justement, s'il y a une perfusion, il y a bien quelqu'un qui peut pousser une seringue dans une tubulure. Si 5 mg est la dose utilisée, est-ce qu'elle est utile ? Est-ce qu'elle est efficace ? C'est aussi ça. Après tout, peut-être qu'à cette dose-là, ça ne sert à rien que ce soit une prescription conjuratoire systématique comme ça peut exister.

**M. LECHAT** : OK. Je rajoute un point de détail. Dans notre réflexion, justement, dans l'ordre de révision de toutes les AMM, on a mis, pour l'instant, que l'on ne révisait pas d'abord tous les médicaments qui sont réservés à l'usage hospitalier en faisant l'hypothèse que si c'est réservé à l'usage hospitalier, c'est que c'est solide.

L'illustration est que là, je crois que ce médicament doit être en réserve hospitalière ou, uniquement en prescription hospitalière, par définition.

**M. LIEVRE** : Il y a les accouchements à domicile. Il y en a de plus en plus à l'heure actuelle. Il y a des sages-femmes...

**M. LECHAT** : Ils font du Syntocinon à domicile ?

**M. LIEVRE** : Oui, bien sûr.

**M. LECHAT** : D'accord.

**M. TRINH-DUC** : Ça fait partie de la trousse du quotidien de la sage-femme.

**M. RICHE** : Non, mais c'est un cas d'école intéressant en termes de *safety*. Les choses qui ont l'air comme ça...

**M. LECHAT** : Les sages-femmes peuvent prescrire à domicile ce médicament ?

**M. LIEVRE** : Tout à fait.

**M. BERGMANN** : Affaire à suivre.

**M. LIEVRE** : Cela dit, on a des rapports de problèmes d'ischémie myocardique qui sont liés manifestement à des injections rapides, avec des chutes de pression. En revanche, on n'a pas de rapport de torsade de pointe.

**M. BERGMANN** : Sachant, par exemple, dans les hémorragies de la délivrance qui n'ont pas une mortalité négligeable, que ce sont des situations catastrophiques où la malade est transférée, opérée en urgence, multitransfusée, puis paf, elle meurt. On ne sait jamais si elle meurt parce qu'elle était en hypovolémie, parce qu'elle a fait une Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD), parce qu'elle a fait une torsade de pointe ou autre chose. C'est rare mais c'est, en général, extrêmement catastrophique et spectaculaire.

Donc, à suivre.

**M. LIEVRE** : Inspra : il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle qui a abouti et dont le dossier a été évidemment travaillé par le groupe cardiologie thrombose. C'est l'éplérénone, un antialdostérone qui, jusque là, avait une indication dans l'infarctus récent avec dysfonction ventriculaire gauche, une fraction d'éjection inférieure à 40%. Là, le laboratoire demandait l'insuffisance cardiaque de stade 2 de la classification de New-York. C'était fondé sur un essai qui s'appelle *Emphasis HF (Heart Failure)* qui est un essai randomisé en double insu contre placebo, par-dessus tous les traitements habituels de l'insuffisance cardiaque. Les patients étaient sensés être en insuffisance cardiaque de type stade 2. Il y avait 1 364 patients dans le groupe éplérénone, 1 373 dans le groupe placebo. Le critère principal était le délai du premier décès cardio-vasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le résultat, après 21 mois de suivi, est 249 dans le groupe éplérénone, contre 356 dans le groupe placebo. Là, c'est vraiment une différence très significative avec un *hazard ratio* à 0,63. De ce fait, c'est 37% de diminution du risque critère principal. Il y a également une différence significative : bénéfique de 24% sur les décès quelle que soit la cause. Sur les hospitalisations toute cause, on a une diminution de 23% aussi qui est significative et sur d'autres critères aussi.

Le principal problème de tolérance était évidemment l'hyperkaliémie. Avec une hyperkaliémie au-delà de 5,5 mmol/l, c'était 158 dans le groupe éplérénone et 96 dans le groupe placebo. C'est une différence vraiment notable : plus de 6 mmol/l, 33 contre 25.

Les objections qui ont été dressées contre cette demande étaient essentiellement le fait que les patients ne semblaient pas correspondre réellement à un stade 2 *New-York Heart Association* (NYHA). Ils avaient une fraction d'éjection moyenne qui était seulement à 26%, très basse pour des stades 2. Il y a 85% de ces patients qui étaient sous diurétiques, 27% sous digoxine. Il y avait la moitié des patients qui avaient un antécédent d'infarctus, 10% d'antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC). C'étaient même des préventions secondaires. La mortalité était assez élevée : 13,5% en 21 mois dans le groupe placebo.

Deuxième point, on a demandé une contre-indication de l'association de l'éplérénone à la double inhibition du système rénine-angiotensine par Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC), plus Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine (ARA) 2.

La conclusion de la procédure : du point de vue de l'indication, on voit tout de même apparaître « NYHA, stade 2 chronique » - rajouter « chronique » par rapport à la demande initiale - et surtout « avec une fraction d'éjection inférieure à 30% », ce qui cible des patients quelque peu particuliers.

On a eu gain de cause sur la contre-indication, une véritable contre-indication de la triple association qui est extrêmement dangereuse sur le plan du risque d'hyperkaliémie.

**M. BERGMANN** : OK, ce sont des explications qui sont tout de même satisfaisantes par rapport à ce qu'avait demandées la France.

**M. LIEVRE** : Là, on peut dire que l'on a été écouté pour une fois.

**M. BERGMANN** : Des questions ?

**M. THERY** : C'est-à-dire que c'est une très belle étude. Ils voulaient faire la même chose que *Randomized Aldactone Evaluation Study* (étude RALES) qui a été faite avec de l'Aldactone. Cependant, ils ont pris pour RALES les insuffisances cardiaques stades 3 et 4. De ce fait, ils ne pouvaient pas prendre des stades 3 et 4 puisque ça avait déjà été fait. Ils ont pris des stades 2. Cependant, comme l'a dit M. LIEVRE, c'étaient des sacrés stades 2. Il suffit d'interroger les gens pour les faire passer de 3 à 2 ou de 2 à 3, selon la façon dont on les interroge.

Enfin, la France entre autres, les espagnols aussi avaient demandé que ce soit écrit que c'étaient des malades à facteurs de risques importants. Ça a été refusé. Néanmoins, ce n'est pas mal ; c'est bien.

**M. LIEVRE** : Ça a été refusé. Par contre, il y a un renvoi au 5.1 dans lequel les critères d'inclusion, dans l'étude, sont bien spécifiés. Sur le plan du risque, ce n'étaient pas des patients aussi gravement atteints que ceux de RALES. RALES, à deux ans, on a une mortalité dans le groupe placebo qui est de l'ordre de 45%. Là, on est à 13%. Ils sont tout de même beaucoup moins gravement atteints que ceux de RALES qui étaient de vrais stades 3 et 4.

**M. BERGMANN** : OK, merci. On reste dans les inhibiteurs du système aldostérone avec Aldalix.

#### ▪ Réévaluation du bénéfice / risque : Aldalix

**M. ANDREJAK** : Concernant ce dossier que je suis déjà depuis quelques années, à la fois comme responsable du centre régional de pharmacovigilance d'Amiens qui avait en charge cette enquête de pharmacovigilance et, d'autre part, en tant que membre du groupe de travail cardiologie thrombose, il s'agit d'une association fixe de 50 mg de spironolactone et de 20 mg de furosémide qui a une AMM depuis 1992, dans l'insuffisance cardiaque congestive qui est, actuellement - d'après ce que l'on a pu vérifier - commercialisée uniquement en France et en Tunisie. Elle est également commercialisée en Argentine mais avec des rapports de dose différents de spironolactone par rapport au furosémide. La posologie est de 1 à 2 gélules par jour, c'est-à-dire entre 50 et 100 mg de spironolactone associés à 20 ou 40 mg de furosémide.

Sur les interactions et associations déconseillées : ce sont, par exemple, des médicaments qui sont, a priori, largement utilisés dans l'insuffisance cardiaque, qui sont même recommandés comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion - on l'avait dit - sauf s'il existe une hypokaliémie. Dans le RCP, on trouve des mises en garde vis-à-vis du risque d'hyperkaliémie sous Aldalix.

Quelques mots sur Aldalix et hypertension artérielle. C'était une indication thérapeutique qui avait été demandée par le laboratoire en 1996 et qui n'avait pas été octroyée, à l'époque, pour différentes raisons. Il y avait uniquement un essai thérapeutique sur quelques 200-300 patients, en comparaison à 2 groupes, un groupe qui avait 40 mg de furosémide ou 100 mg de spironolactone. Il y a eu toute une série d'arguments pour dire que cette justification était insuffisante. Il y a eu, par ailleurs, le rapport de dose, le choix du

furosémide qui n'est pas un médicament reconnu dans l'hypertension artérielle, points qui ont été des arguments contre cette AMM.

Le problème a été évoqué, pour la première fois, en novembre 2007 par le CRPV d'Amiens qui, à la suite d'un xième cas d'hyperkaliémie sévère à l'époque (8,2 mmol pour un dixième ou douzième patient traité par Aldalix)... Par la suite, il y a eu un point qui a été fait au niveau du Comité technique de pharmacovigilance et une enquête officielle était installée. Les mesures qui ont été prises ont été le renforcement de l'information sur le risque d'hyperkaliémie avec ce médicament. Par contre, avec l'ensemble des médicaments inhibant le système rénine-angiotensine aldostérone, fin 2008, il y a une communication importante à ce sujet, un plan de communication vis-à-vis des professionnels de santé.

Ensuite, l'enquête a été poursuivie et a montré la persistance significative de cas d'hyperkaliémie sévère. Ceci a été présenté en Comité technique de pharmacovigilance en mars. A la suite de ce Comité technique, le rapport groupe bénéfice / risque s'est réuni à deux reprises : la première fois en mars et une autre fois en mai, concluant, à l'intérêt de la réévaluation du rapport bénéfice / risque. Le groupe cardiologie thrombose a également été amené à se positionner par rapport à celui-ci et a jugé nécessaire de faire cette réévaluation.

La Commission nationale de pharmacovigilance a examiné les résultats de l'enquête et a jugé que le risque d'hyperkaliémie était inacceptable, que ce soit dans l'usage thérapeutique actuel qui était essentiellement de l'hors AMM dans l'hypertension artérielle, mais également dans celui du respect de l'AMM, c'est-à-dire dans l'insuffisance cardiaque congestive. Elle a demandé une réévaluation de ce rapport bénéfice / risque. Il a été demandé, par l'agence, au laboratoire de faire l'état de ses données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi. Le laboratoire a répondu, fin décembre. Le groupe de travail a évalué cette réponse et a conclu à un avis défavorable, les réponses et propositions de la firme ne modifiant pas les conclusions émises précédemment.

Je fais un tout petit rappel sur les données de pharmacovigilance. Il s'agit de 100 observations d'hyperkaliémies dites sévères, supérieures à 5,5 mais en sachant que, parmi celles-ci, il y avait essentiellement des hyperkaliémies très sévères : six supérieures à 9 mmol/l, 93 cas de la base nationale et sept cas du laboratoire en éliminant les doublons (en sachant que le laboratoire faisait état de onze cas dans un essai clinique, essai clinique que l'on n'a pas pu retrouver qui était mené, a priori, dans l'insuffisance cardiaque avec la spécialité).

Dans ces cas, il y a eu deux arrêts cardio-respiratoires dont un non récupéré. Lors de la mise en place du patient pour une hémodialyse, le patient avait une hyperkaliémie à 9,2. Puis, il y a eu un autre décès mais, lié, probablement, à une acidose lactique sous metformine qui avait pu être favorisée par la situation du patient en insuffisance rénale et hyperkaliémie sévère.

On a l'évolution avec le temps pour dire que le nombre d'observations se maintient au cours des ans. Par exemple, en 2011, sur une seule année, il y a eu sept cas d'hyperkaliémie sévère, en sachant que c'est le cas uniquement de notifications au niveau des CRPV. On n'avait pas l'équivalent, pour le laboratoire, pour cette année 2011.

Les prescriptions : on a repris les prescriptions, les indications dans les cas de pharmacovigilance : dans 92% des cas c'était l'hypertension quand on avait la notion de l'indication . On a eu quelques cas limités à l'insuffisance cardiaque ou insuffisance cardiaque plus hypertension artérielle. On avait des observations qui laissaient entendre qu'il y avait une confusion entre cette association et les associations de diurétiques hypo et hyperkaliémians qui sont utilisés en hypertension artérielle. En particulier, il y avait un patient pour lequel il y avait une notion du passage de l'Aldactazine à l'Aldalix.

L'âge des patients : essentiellement, ce sont des patients - comme dans toutes les études épidémiologiques sur les hyperkaliémies - âgés ou très âgés ; les deux tiers ont plus de 75 ans.

On va retrouver les facteurs qui favorisent l'hyperkaliémie qui sont bien connus comme :

- le diabète,
- l'altération préalable de la fonction rénale,
- la déshydratation, et
- les médicaments qui peuvent, lorsqu'ils sont associés, être responsables, par eux-mêmes, d'hyperkaliémie et favoriser le risque d'hyperkaliémie sous spironolactone. On a des cas avec les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, à partir des cas qui, sur le plan chronologique, montrait assez bien le rôle des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les IEC, les ARA2 qui sont en nombre important. Il y a également des patients sous sel de potassium, sous spironolactone, sous éplérénone...

Les données du laboratoire concernant l'efficacité et le risque : en termes d'efficacité, les éléments qui ont été donnés par le laboratoire sont que :

- le furosémide est intéressant dans l'insuffisance cardiaque congestive, mais sans préciser que 20 mg par jour est une dose qui est plutôt peu efficace vis-à-vis des symptômes congestifs ;
- que la spironolactone est efficace puisqu'il y a eu l'étude RALES. Cependant, dans cette étude, il est bien précisé que c'était effectivement une dose de spironolactone différente, puisque c'était 25 mg qui était la dose initiale. D'ailleurs, les patients pouvaient avoir une augmentation ou une diminution de la dose de spironolactone, en fonction de la kaliémie. A l'issue de l'étude RALES, les patients avaient, en moyenne, 25 mg.

Bien entendu, il n'y a pas d'étude clinique disponible concernant l'association Aldalix, même s'il y a peut-être eu une étude. Cependant, on n'a pas pu la retrouver. Le laboratoire titulaire actuel de l'AMM n'a pas pu faire état de cette étude dans l'insuffisance cardiaque avec l'Aldalix.

En termes de sécurité, le laboratoire fait état du fait qu'il y a effectivement des hyperkaliémies, mais que c'est un effet indésirable connu, dont les facteurs de risque sont connus et dont il faut tenir compte ; d'où l'intérêt de renforcer encore les mises en garde et précautions d'emploi pour l'utilisation de ce produit.

Les mesures correctives proposées par le laboratoire : tout d'abord, c'est par rapport à ce que l'on avait dit tout à l'heure concernant le nom. C'est :

- de changer le nom de la spécialité ;
- d'envoyer une lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens pour leur rappeler que l'Aldalix est indiqué uniquement dans l'insuffisance cardiaque congestive ;
- de préciser que la dose de spironolactone est supérieure à celle normalement recommandée dans l'insuffisance cardiaque, et que l'indication doit être limitée à des patients chez qui il y a eu une titration préalable ayant montré l'intérêt de l'utilisation de 50 ou de 100 mg de spironolactone, en association avec 20 ou 40 mg de furosémide. Là, c'est peut-être quelque chose dont le caractère réaliste peut être discuté ;
- de renforcer les mises en garde et précautions concernant le risque d'hyperkaliémie, en particulier, en termes d'association aux IEC et ARA2 ; et
- d'ajouter quelque chose qui n'était pas dans le RCP : qu'il faut faire une kaliémie avant de commencer le traitement, une semaine après la mise en route, après chaque modification du traitement et régulièrement.

Le groupe de travail qui s'est réuni, il y a un mois, a confirmé un avis défavorable quant au maintien de l'AMM de cette combinaison fixe, avec confirmation des réserves déjà émises sur la pertinence de l'association, sur le rapport de dose qui n'apparaît pas du tout approprié à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive. Il est impossible, du fait d'une association fixe, de faire une adaptation posologique. L'argument contre est de dire que ça favorise l'observance thérapeutique. C'est ce qui est dans le dossier du laboratoire.

Enfin, les actions proposées par la firme paraissent inadaptées pour pallier les risques d'hyperkaliémies sévères, voire fatales. Des questions étaient posées, pour lesquelles il n'y a pas eu de réponse. Sur l'essai clinique qui aurait été fait entre 1993 et 1995, on n'a pas d'informations. On sait qu'il y a eu onze hyperkaliémies sévères dans cet essai clinique ; on n'en sait pas plus. Par ailleurs, en 1989, au moment du dépôt du dossier, il était fait état que cette association, avec ces doses, était commercialisée dans d'autres pays européens dont l'Italie, la Grande-Bretagne et l'Allemagne. Il avait été demandé de documenter les conditions d'arrêt de commercialisation dans ces pays. On n'a pas cette information.

Tels sont les éléments concernant l'évaluation de ce rapport bénéfice / risque de l'Aldalix, de cette combinaison fixe.

**M. DE KORWIN** : A propos de ce que présente le laboratoire, est-ce qu'il y a des données qui permettent de dire que la *compliance* est améliorée avec cette association fixe, premièrement ? Deuxièmement, quel est le délai d'apparition de l'hyperkaliémie dans les cas rapportés ?

**M. ANDREJAK** : Premièrement, il n'y a aucune donnée qui valide l'intérêt en termes d'observance. Ça, c'est clair. C'est théorique.

La deuxième chose, c'est le délai de survenue. C'est très variable. Ça peut être, quelquefois, assez rapide. Le plus souvent, c'est au bout de plusieurs mois, de plusieurs années de traitement. C'est lié au fait qu'il n'y a pas de surveillance et qu'il y a des traitements qui vont être associés, en particulier chez des hypertendus,

chez qui l'on va ajouter des inhibiteurs du système rénine-angiotensine pour améliorer la réponse antihypertensive.

**M. LECHAT** : Ce qui nous ennuie, c'est que l'on ne puisse pas augmenter la dose de furosémide (c'est de passer de 20 à 40), tout en maintenant la dose de spironolactone. Puis, avec les risques d'hyperkaliémie, c'est tout de même étonnant de voir six kaliémies 1.9, avec deux décès simplement.

**M. ANDREJAK** : Je pense qu'il y a méconnaissance des prescripteurs, justement, sur ce risque, liée à la dose élevée de spironolactone.

**M. LECHAT** : Avec neuf de kaliémie, pour moi, vous êtes mort.

**M. ANDREJAK** : Ce qui a été dit, c'est qu'il y a relativement peu d'arrêts cardiaques. En fait, ce sont des arrêts cardiaques qui se produisent à l'hôpital, chez des patients qui rentrent dans un tableau clinique particulier et chez qui l'on va trouver ces hyperkaliémies. C'est à l'hôpital que ça se produit. Les arrêts cardiaques qui sont à l'extérieur, ils échappent.

**M. LECHAT** : Vous avez dit : « Le produit a été retiré en Italie, en Angleterre et en Allemagne ». J'avais cru comprendre qu'il n'était plus commercialisé, qu'il n'y avait plus d'AMM dans aucun autre pays. Ce qui est important puisque ça veut dire que si l'on suspend, on n'a pas besoin de lancer un arbitrage. Est-ce que vous me confirmez ça ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Non, je ne peux pas le confirmer.

**M. ANDREJAK** : Il y a la Tunisie, c'est tout.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Pas exactement. J'ai pu joindre le laboratoire PFIZER, hier, au sujet d'un certain nombre de questions, notamment celles concernant d'autres AMM ainsi que la commercialisation du produit en Europe. .

Selon le laboratoire PFIZER il n'y a pas d'autres AMM Pfizer en Europe ou au niveau de génériques, d'une part. D'autre part, Pfizer n'a pas connaissance d'un enregistrement en Italie, en Allemagne et en Grande-Bretagne. Ils sont en train de vérifier ce point, mais il semble qu'ils n'aient pas connaissance d'un enregistrement du produit dans ces pays.

Il y a peut-être une confusion qui remonte mais à quel niveau ? . Il s'agit d'une information à vérifier qui n'est pas confirmée. Ça expliquerait le fait qu'il n'y ait pas eu de retrait du produit si le produit n'a pas été enregistré dans ces pays.

**M. ANDREJAK** : C'est une information qui était dans le dossier d'enregistrement en 1992. A l'époque, il était dit qu'il y avait cette association, à ces doses-là, dans ces pays. C'est marqué de même dans de nombreux pays européens.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est un point important de ce dossier comme l'a souligné M. ANDREJAK. C'est que ce médicament est tout de même utilisé – et c'est la problématique que nous avons eue à gérer pour ce soufre - hors AMM. C'est-à-dire que 80% des prescriptions sont dans l'indication hors AMM de l'hypertension artérielle. C'est une indication, en effet, que l'on a « refusée », il y a plusieurs années. Cette problématique du hors AMM nous a interpellé. On est face à un dossier qui répond à un des critères que nous avons mis en exergue, tout à l'heure, pour la révision des bénéfices et des risques, à savoir une utilisation hors AMM.

**M. BERGMANN** : Ça, c'est un point sûrement important à souligner dans la décision - s'il y a une décision de retrait d'AMM - de dire qu'il y a un mésusage, un non-respect des indications, plus un risque grave. Par contre, est-ce que l'on sait ou est-ce que l'on peut facilement savoir si cette incidence d'hyperkaliémie très sévère est très différente de celle qui aurait pu être notifiée avec d'autres associations hypo / hyperkaliémiantes utilisées dans l'hypertension (comme l'Aldactazine par exemple) ?

On peut, à la fois, dire 100. C'est beaucoup. Cependant, il faut, comme d'habitude, toujours rapporter ce chiffre aux volumes vendus et aux autres médicaments de la classe. Est-ce que l'on sait si d'autres associations de médicaments agissant sur le système aldostérone, associé à un hypokaliémiant donnent des chiffres radicalement différents ?

Il ne faudrait pas que Pfizer nous dise : « Oui, cependant, ce n'est pas pire que ce que l'on a obtenu avec l'Aldactazine » qui est de je ne sais quel laboratoire. C'est peut-être eux aussi ?

**M. LECHAT** : Je regarde dans le *Vidal*.

**M. ANDREJAK** : C'est le même laboratoire.

**M. LECHAT** : La spironolactone avec l'Aldactazine, ça aurait pu être plus faible.

**M. BERGMANN** : Justement, si c'est le même laboratoire, en plus, s'ils vous disent : « Oui mais vous avez un cas – parce qu'il y en a aussi – tous les 100 000 prescriptions avec Aldalix. On a un cas toutes les 50 000 prescriptions avec l'Aldactazine. » Je ne sais pas.

**M. ANDREJAK** : C'est très peu vraisemblable. En tout cas, ce n'est pas un signal qui est remonté ; alors que le signal à l'Aldalix, c'est remonté, en sachant que les incidences de ces hyperkaliémies sont difficiles à évaluer. Il y a une très importante sous-notification. Je veux dire qu'il y a un tiers des cas d'hyperkaliémie qui viennent de deux CRPV, alors qu'il y a 31 CRPV en France. Ça veut dire que c'est lié au fait que des médecins notifient ou pas.

**M. BERGMANN** : Enfin, la vérification pour les autres médicaments, si elle peut être faite, renforcera peut-être l'argumentaire.

**M. ANDREJAK** : On peut effectivement regarder dans la base nationale de pharmacovigilance.

**M. LECHAT** : Pour Aldactazine, c'est 25 mg de spironolactone.

**M. ANDREJAK** : La dose est très différente tout de même.

Après, il faut aussi évaluer le pouvoir du diurétique hypokaliémiant associé, même un thiazidique. 20 mg de furosémide par jour, c'est un peu...

**M. BERGMANN** : C'est-à-dire que l'activité de l'hypokaliémiant est moindre et la dose de l'hyperkaliémiant est supérieure.

Tout ça, c'est une logique à laquelle tout le monde souscrit. L'idéal serait que derrière la logique, on ait deux, trois chiffres pour l'appuyer.

**M. LIEVRE** : Dans les arguments qui vont à l'encontre du maintien de cette AMM, il y a tout de même cette dose de départ qui est absolument inadaptée. Lorsque l'on regarde l'AMM de la spironolactone, dans l'insuffisance cardiaque, la dose est de 25 mg au départ. L'augmentation à 50 mg n'est possible qu'en cas de persistance d'une rétention hydrosodée et d'une kaliémie inférieure à cinq. De ce fait, il y a très peu de patients qui montent. Là, on a une dose de départ à 50 mg et une posologie éventuelle à 100 mg, ce qui peut expliquer que l'on a ces retours d'hyperkaliémie.

Par ailleurs, comme on disait tout à l'heure, les deux décès, on les a vus. Ils sont survenus à l'hôpital alors que l'on avait déjà connaissance de l'hyperkaliémie. Une fois qu'un décès survient en ville, il est inutile de mesurer la kaliémie après la mort puisque la kaliémie augmente après la mort. Donc, on ne peut pas faire le diagnostic.

**M. REVEILLAUD** : On a l'impression que c'est un dossier complexe parce qu'il y a une confusion des genres. Je ne sais pas qui prescrit spontanément l'Aldalix. C'est peut-être les cardiologues. Effectivement, le relais est pris par les généralistes. Curieusement, avec l'Aldactazine, ce sont surtout les généralistes qui prescrivent ce mélange spironolactone et altizide. Pourquoi ? Parce que l'on est assez sécurisé. Lorsque l'on voit des doses à 300 mg de spironolactone, prescrits pour une ascite, on se dit : « Finalement, la spironolactone n'est pas si méchante que ça ».

Or, on note, dans ce dossier, que l'association dans l'Aldalix fait état d'un diurétique de l'anse, que le furosémide serait sous-dosé. On mélange un peu tout. Or, on est, nous, généralistes, sécurisés par l'association spironolactone / altizide pour l'hypertension qui est une des indications, pour les œdèmes hépatiques et les autres œdèmes rénaux. On se dit : « Bien, tiens, pourquoi pas ? On pourrait aussi l'utiliser. C'est très *safe*, finalement, dans l'association, à ce moment, à 20 mg de furosémide ».

On confond les diurétiques. Est-ce qu'il y a une différence, peut-être, d'efficacité ou une aggravation selon que c'est un diurétique de l'anse ou les autres diurétiques thiazidiques ? Est-ce que ça vient de cette différence des diurétiques ? Est-ce que ça vient d'un sous-dosage du furosémide dans cette indication ? Ça vient certainement aussi d'un non-respect de l'indication avec l'Aldalix dans l'insuffisance cardiaque versus, avec la même combinaison approximative hypertension et œdèmes rénaux et hépatiques. C'est vrai qu'il faudrait éclaircir tout ça. La condition vient de là. C'est vrai.

En sous-dose, bien entendu, on sous-notifie les hyperkaliémies. Si l'on fait des dosages, aussi, du potassium de façon initiale, ça serait certainement mieux aussi.

**M. BERGMANN** : D'accord. On va voter sur le rapport bénéfice /risque de l'Aldalix. Si vous pensez que ce médicament garde un rapport bénéfice /risque favorable, vous cochez favorable. Si vous pensez que le rapport bénéfice /risque est défavorable, vous cochez défavorable. Si vous vous abstenez, vous cochez abstenir.

**M. CLAUDE** : Une question : les gens qui l'utilisent encore visiblement pas mal, ils vont, à votre avis, le remplacer par quoi ? Y aura-t-il des informations sur le remplacement ? Comment ça va se passer en pratique ?

**M. LECHAT** : On va faire une communication. C'est-à-dire, en fonction du résultat, si le vote défavorable est confirmé, la décision du directeur général s'ensuivra. Là, puisque c'est uniquement une AMM française, on pourra faire un retrait de l'AMM et non pas une suspension. Il y a aura, bien entendu, une communication. Je ne pense pas que ça pose énormément de problèmes, dans la mesure où il y a des alternatives dans l'insuffisance cardiaque. Il faut rappeler que c'est hors AMM dans l'hypertension.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je crois que cette information est importante. On est tout de même dans 80% - je le répète – dans des prescriptions hors AMM. On ne va pas rappeler le bon usage des médicaments aux médecins dans l'hypertension artérielle et dans l'insuffisance cardiaque. Je crois que la communication doit être faite, au mieux, au regard de ce que cette molécule nous a montré.

**M. THERY** : En insuffisance cardiaque, ça n'a aucun problème. On donne de l'Aldactone à la dose d'orale, c'est-à-dire entre 12,5 mg et 25 mg. Eventuellement, on peut monter un peu si le potassium ne monte pas. On donne du Lasilix en quantité suffisante, selon l'état du malade. C'est tout. Le reste ne change pas.

Pour l'hypertension, je suis un peu plus tracassé par le maintien de l'Aldactazine. Là, c'est tout de même un problème. C'est assez limite du point de vue de la posologie. C'est un autre problème que celui d'aujourd'hui. On va peut-être revenir, un jour, sur l'indication de l'Aldactazine dans l'hypertension parce que ça contient pas mal de spironolactone. Le diurétique thiazidique qui y est associé (ou quasi thiazidique), je ne sais pas s'il compense très bien les hyperkaliémies provoquées par ce produit. Si le malade est diabétique, si le malade est âgé, s'il est maigre, s'il est insuffisant rénal, ce sont des conditions qui ne sont pas exceptionnelles. Je crois qu'il faudra faire attention à des produits qui contiennent beaucoup d'Aldactone et que l'on donne, quelquefois, deux, trois comprimés ou quatre - comme je l'ai vu - par jour. Ça fait beaucoup.

On a d'autres produits pour faire baisser la tension. Ce sont des vieux produits, ça. On a d'autres produits maintenant.

**M. BERGMANN** : D'accord. On reverra aussi l'Aldactazine lors de la réévaluation du rapport bénéfique / risque des AMM nationales.

Résultats du vote : *unanimité pour un rapport bénéfique / risque défavorable de l'Aldalix.*

▪ **Réévaluation du bénéfique / risque : Homéoplasmine pommade**

**M. LIARD** : L'Homéoplasmine est un problème un peu moins important. C'est teinture de souci des jardins, de phytolaque, de bryone, de benjoin du Laos, et d'acide borique à 4%.

L'acide borique qui a été classé reprotoxique en 2008. L'Afssaps a demandé au laboratoire Boiron, à l'occasion de la demande de renouvellement d'AMM, des données d'efficacité et de sécurité concernant l'acide borique présent dans ce produit-là. L'Homéoplasmine est un médicament très utilisé. L'indication de ce médicament sont : les traitements d'appoint des dermatites irritatives locales, des irritations de la peau, des écorchures et gerçures de faibles étendues. Le laboratoire en profite pour nous demander de supprimer la notion d'appoint des dermatites irritatives et que l'indication devienne le traitement local des irritations de la peau, écorchures et gerçures de faibles étendues.

Ce dossier a été vu par la cellule pharmacovigilance et par l'avis du groupe préclinique. Concernant l'acide borique, les données sont rassurantes. Les groupes ont traité cela de façon tout à fait attentive et en rassurant tout le monde, disant que la dose qui passait, d'acide borique, était 400 fois inférieure à celle qui peut être considérée comme l'exposition limite, la valeur limite d'acide borique. Sur ce point, c'est un avis favorable au maintien de l'AMM concernant la présence d'acide borique.

Nous avons eu à traiter – pour ce qui nous concerne – la demande de modification de l'indication. Nous vous proposons un avis défavorable car les études déposées ne permettent pas de conclure à une efficacité absolue dans l'indication revendiquée. Nous vous proposons de maintenir le traitement d'appoint des dermatites irritatives, tel que c'est actuellement.

**M. BERGMANN** : Personne ne s'oppose à ce maintien ? Merci.

- **Médicaments de diabétologie, urologie et gynécologie**

**Evaluateur de l'Afssaps** : On doit contacter un expert de l'extérieur.

**M. BERGMANN** : Dépo-prodasone, page 489, dans les indications : cancer du sein métastatique hormono-dépendant, cancer de l'endomètre après chirurgie et endométriose. C'est une modification du RCP.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Vous avez toute une série de produits qui contiennent de l'acétate de médroxyprogestérone. On a, à la fois des produits injectables, des produits par voie orale qui sont utiles dans différentes indications, à la fois en cancérologie, également, dans des indications gynécologiques type endométriose. Ils sont également utiles comme contraceptif par voie injectable puisque c'est le seul contraceptif qui est par voie injectable, tous les trois mois.

Il n'y a pas mal de modification du RCP pour plusieurs sections. Le point pour lequel on voulait spécifiquement discuter ce matin est la section 4.6 : grossesse et allaitement. Quand on l'a passé en groupe de travail thérapeutique Diabétologie, Endocrinologie, Urologie et Gynécologie (DEUG), Mme KUTTENN qui est membre de la commission de l'AMM a souhaité poser deux questions au groupe grossesse qui avait vu le libellé 4.6.

Si vous allez en page 511, je vais vous rappeler les commentaires qu'a effectués Mme KUTTENN. Le libellé indiqué par le groupe grossesse précisait que les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettaient d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des œstrogénostatifs et des progestatifs administrés en début de grossesse. Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus, en particulier féminin, observés avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents, nettement moins, voire pas du tout androgénomimétiques.

Sur ce libellé-là, Mme KUTTENN a fait les commentaires suivants : c'est-à-dire que l'acétate de médroxyprogestérone qui est le progestatif ne peut pas être considéré comme un progestatif récent puisqu'il est utilisé depuis les années 50. D'autre part, on ne peut pas non plus considérer qu'il n'est pas androgénomimétique. Il fait partie des progestatifs les plus anciens et qui ont des propriétés androgéniques. Ce premier aspect l'a interrogé.

Le deuxième aspect : elle souhaitait savoir quelles étaient les études qui discutaient de l'effet sur les malformations sexuelles des fœtus et, en particulier, soit virilisation des fœtus féminins, soit hypospadias chez les fœtus masculins. Elle a souhaité avoir plusieurs précisions du groupe grossesse.

Ce dossier est repassé en groupe grossesse où il a été expertisé par Mme LACROIX qui est pharmacologue et membre du groupe grossesse. Je vais la laisser présenter les résultats sur cet aspect-là, précisément, en vous rappelant que tout de même, ces spécialités n'ont pas d'indication dans la grossesse. Ça, c'est bien rappelé dans le 4.6. Il n'y a pas de souci là-dessus. Simplement, ce serait pour préciser le libellé exact qu'il faudra mettre en 4.6, concernant les malformations, notamment les malformations de type sexuelles.

**Mme LACROIX** (par téléphone) : Effectivement, le DEUG propose de modifier le libellé 4.6 de la médroxyprogestérone car il est dit que l'on ne retrouve pas de risque malformatif avec les progestatifs récents ; or, la médroxyprogestérone n'est pas un progestatif récent. Effectivement, ça ne correspondait pas. Là-dessus, on est d'accord. La médroxyprogestérone est bien un ancien progestatif et il faut donc modifier le libellé. On a refait le point sur les données sur la médroxyprogestérone puisque que le problème était qu'avec les anciens progestatifs et d'anciennes études qui datent des années 70, on avait montré qu'il y avait un risque, notamment, de malformations urogénitales avec les progestatifs.

En ce qui concerne la médroxyprogestérone, pour faire court, lorsque l'on reprend les études, il y a trois grosses études épidémiologiques comparatives sur la médroxyprogestérone. Il y a deux de ces études qui ont concerné, spécifiquement, la médroxyprogestérone et qui ne retrouvent pas d'augmentation de risque de malformation par rapport au groupe témoin. Le problème, pour ce qui concerne les malformations urogénitales ou, en tout cas, le risque d'hypospadias puisque le DEUG nous avait interrogé là-dessus, est que : comme c'est une malformation qui n'est pas très fréquente, si l'on veut écarter un risque de malformation uro-génitale, il faudrait – si l'on fait un calcul du nombre de sujets – au moins, 12 000 femmes exposées à la médroxyprogestérone et les comparer au double de témoins, pour écarter un risque multiplié par 1,5. Ce qui avait été dit au groupe grossesse, c'est que l'on pourrait dire que pour la médroxyprogestérone, la plupart des études épidémiologiques ne retrouvent pas de relation entre médroxyprogestérone et malformation, en général. On peut également préciser la même chose sur le risque de malformation urogénitale. Mais on ne peut pas dire que l'on écarte un risque pour ce type de malformation. Ce que l'on peut dire, c'est que l'on ne retrouve pas de relation entre le risque de malformation et l'exposition à médroxyprogestérone.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Est-ce que, du coup, on ne devrait pas écrire ceci clairement dans le RCP?

**Mme LACROIX** : Oui, effectivement. Sur le libellé actuel—on est d'accord avec « il n'y a pas d'indication à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone au cours de la grossesse ». Ça, on peut le laisser parce que c'est vrai que ça n'a pas d'indication. Ce que l'on proposait, peut-être de mettre, c'est que la plupart des études épidémiologiques récentes ne retrouvent pas d'association entre l'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone pendant la grossesse et un effet malformatif. On peut laisser entre parenthèses lorsqu'elle est utilisée aux doses préconisées, dans les indications gynécologiques. A forte dose, dans le traitement des cancers, on n'a pas de données. Il n'y a pas d'association entre l'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone pendant la grossesse et un effet malformatif. Entre parenthèses, on peut aussi laisser l'effet sur la différenciation sexuelle. Dans ces cas-là, on ne dit pas que l'on exclut un risque. On dit que les études n'ont pas retrouvé d'association, les études épidémiologiques récentes.

On n'était pas près pour revenir sur – comme le propose le DEUG – les deux études anciennes et de dire que : bien que les progestatifs aient été évoqués dans la survenue d'effets malformatifs... Ce sont des études qui datent des années 70. Ça concernait les progestatifs qui ne sont quasiment plus utilisés. Pour les autres progestatifs, on avait fait la proposition également de retirer les données anciennes du libellé. Dans un souci, aussi, d'harmonisation, on avait donc proposé de le retirer pour la médroxyprogestérone.

**M. BERGMANN** : En synthèse, on ne fait plus de rappel historique sur les anciens et les moins anciens progestatifs. On rappelle qu'il n'existe pas de relations démontrées entre l'utilisation du produit et les malformations.

On dit qu'il faut tout de même ne pas utiliser ce médicament en cas de grossesse.

**Mme LACROIX** : Oui. C'est ça.

**M. BERGMANN** : Sans que ce soit...

**Mme LACROIX** : On dit aussi que la découverte d'une grossesse sous médroxyprogestérone ne justifie pas l'interruption de la grossesse du coup.

**M. BERGMANN** : Ça, c'était le point important. Finalement, je pense que si une femme a un cancer du sein ou de l'endomètre et une grossesse, on ne va pas commencer ce genre de traitement.

La question se poserait si l'on découvre une grossesse en cours de traitement, par exemple, ou une endométriose.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Ou en contraception, par exemple.

**M. BERGMANN** : C'est toujours difficile de contre-indiquer la grossesse pour un contraceptif. Si une grossesse apparaissait en cours de traitement, il n'y a pas lieu de proposer une interruption. Ça, ça sera dit précisément.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Ce sera dit précisément. Le seul point, effectivement, que l'on pourrait discuter, c'est : est-ce que l'on dit assez clairement que l'on ne peut pas exclure le risque ou est-ce que l'on ne le dit pas et on laisse comme ça ?

**Mme LACROIX** : Normalement, les études épidémiologiques ne permettent pas d'exclure un risque. Cependant, elles ne retrouvent pas d'association entre une exposition à un risque particulier et malformation. On n'exclut pas un risque. Le risque peut être faible, très faible.

**M. BERGMANN** : Il n'y a pas de relations démontrées. Tout le monde est d'accord avec tout ça ? On est d'accord.

D'autres commentaires ?

**M. LECHAT** : Oui, c'est quel type de statut d'AMM ? C'est une nationale ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui, une procédure nationale.

**M. LECHAT** : D'accord. Pfizer demande une harmonisation. Cependant, c'est...

**Evaluateur de l'Afssaps** : Harmonisation entre leurs produits à base de médroxyprogestérone, au sein de leur gamme thérapeutique.

**M. LECHAT** : Ce n'est pas une reconnaissance mutuelle ou quoi que ce soit ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Non.

**M. LECHAT** : On a une certaine latitude.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Ce sont des produits assez anciens, ce qui explique que l'on soit en procédure nationale pour ces produits. Ils sont passés en groupe de travail cancérologie également. Je crois que, dans

le groupe de travail cancérologie, ces produits sont sur la liste des produits qui seront revus dans le cadre de la révision des AMM, notamment pour les indications en cancérologie.

▪ **Medicaments de neurologie psychiatrie, anesthésie et antalgie**

**M. BAKCHINE** : C'étaient des modifications de RCP, des ajustements avec des mises à jour d'effets indésirables, pour la plupart, pour des neuroleptiques. Pour deux molécules, c'était la mise à jour de contre-indications, notamment, c'était pour – de mémoire – le Migpriv où il y avait la mise à jour d'une contre-indication pour l'enfant, l'adolescent, compte tenu de l'association de métoclopramide et les risques classiques connus d'effets indésirables neurologiques, à long terme. Là, il n'y avait aucun désaccord particulier.

▪ **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°516 du 8 mars 2012**

**M. BERGMANN** : Je repasse la parole au président.

**M. VITTECOQ** : L'approbation du procès-verbal, est-ce qu'il y a des commentaires ?

On peut considérer qu'il est approuvé.

▪ **ATU de cohorte**

**Evaluateur de l'Afssaps** : L'ATU, c'est le chlorhydrate de propranolol Pierre-Fabre. C'est ça ?

Je note que M. GARDETTE et M. CLAUDE quittent la salle.

**Evaluateur de l'Afssaps** : On voulait vous proposer un dossier de demande d'ATU de cohorte des Laboratoires Pierre-Fabre pour une solution buvable, adaptée à l'enfant, de propranolol. Le laboratoire revendique une indication pour cette ATU de cohorte, pour le traitement des hémangiomes infantiles, prolifératifs qui entraînent un risque vital ou fonctionnel et des hémangiomes ulcérés ne répondant pas à des soins simples.

**M. BEDANE** : La pathologie concerne à peu près 3 à 10 % des nourrissons. On considère qu'à peu près 10 à 20 % de ces nourrissons qui sont atteints d'hémangiomes infantiles nécessitent un traitement systémique.

Il s'agit, le plus souvent, d'hémangiomes infantiles à risque fonctionnel ou vital, c'est-à-dire des lésions proches, par exemple, des orifices respiratoires ou digestifs qui vont gêner la respiration ou l'alimentation, proches également des yeux ou éventuellement, d'hémangiomes infantiles ulcérés où là, le propranolol montre une bonne capacité à faire cicatriser ces lésions.

Les thérapeutiques disponibles actuellement sont les corticostéroïdes systémiques qui ont l'AMM dans les formes graves. On utilise également la corticothérapie topique ou intralésionnelle mais, en dehors de l'AMM. L'imiquimod, l'interféron alpha ou la vincristine ne sont pratiquement plus utilisés actuellement. Le laser, la cryothérapie, la chirurgie sont généralement peu indiqués dans les formes précoces. Depuis 2008, on utilise des préparations de propranolol. Le mécanisme d'action du propranolol est assez divers. Il y a un effet :

- hémodynamique local,
- antiangiogénique, et
- inducteur d'apoptose sur les cellules endothéliales capillaires.

Les premières publications : ça part d'une constatation de l'équipe de Bordeaux, des dermato-pédiatres bordelais et de l'équipe de Mme Léauté-Labrèze et M. Taïeb qui ont, tout simplement, mis en évidence la disparition d'un hémangiome infantile chez un enfant qui avait une indication cardiologique de prendre un bêtabloqueur. A partir de là, ils ont fait une petite série qui a été publiée dans le *Journal of medicine*, en 2008. Il y avait onze nourrissons avec des hémangiomes infantiles, considérés comme sévères, de la face. On a observé, chez ces onze nourrissons, un palissement, une régression des lésions dès les premières 24 heures de traitement.

De 2008 à 2010, il y a environ 42 publications internationales, 270 patients analysés d'âge inférieur à un an. Dans la majorité des cas, le propranolol est donné en première ligne. 25 % des patients ont reçu un traitement antérieur ou concomitant. La posologie : l'initiation est de 0,5 à 1 mg/kg/jour. On monte jusqu'à 2 voire 3 mg/kg/jour selon la réponse. A ce moment-là, on passe à deux ou trois prises par jour. La durée du traitement va de deux à quinze mois, avec un début rapide d'efficacité (c'est 48h à une semaine). Une diminution de la taille, l'hémangiome pâlit, se ramollit et progressivement, disparaît.

D'où le développement de formulations pédiatriques, plusieurs études : une étude randomisée de phase III, contrôlée en double aveugle, multicentrique, internationale avec quatre bras propranolol (1 ou 3 mg/kg/jour pendant trois ou six mois), versus placebo.

La population, ce sont des nourrissons d'un à cinq mois avec un hémangiome prolifératif sans risque vital, ni fonctionnel. Les objectifs : efficacité et tolérance, la dose et la durée du traitement. Il y a actuellement 381 patients sur les 450 attendus qui sont inclus. Il n'y a pas d'analyses intermédiaires prévues et les résultats finaux seront donc disponibles en janvier de l'année prochaine.

D'autres études : il y a une étude monocentrique randomisée en ouvert, avec une dose unique, deux périodes en *cross-over* qui évaluent la pharmacocinétique du propranolol solution orale versus propranolol comprimé, chez douze sujets sains adultes. Ça montre la bioéquivalence de ces deux formes pharmaceutiques. Enfin, il y a une étude multicentrique en ouvert en dose multiple à 3 mg/kg/jour, avec une évolution pharmacocinétique du propranolol à l'état d'équilibre chez les nourrissons présentant des hémangiomes infantiles. Ce sont les essais cliniques terminés.

Sur le plan de la tolérance, il n'y a pas d'effets indésirables pour 237 des 270 patients traités, donc, 88 % des patients. Dans la bibliographie, il y a trois arrêts de traitement pour hypotension dans un cas, développement d'un asthme chez deux enfants. Il y a six cas d'hypoglycémie dont cinq assez sévères, six cas d'hypotension, deux cas de bradycardie transitoire et asymptomatique, un cas de bronchiolite et trois cas de troubles gastro-intestinaux. C'est un traitement qui est, globalement, bien toléré.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Depuis avril 2010, les Laboratoires Pierre-Fabre ont développé une formulation pédiatrique adaptée à ce traitement pour la prise en charge de ces enfants qui, jusqu'à présent, ont été traités et sont encore traités par des préparations, que ce soit des préparations magistrales, des préparations hospitalières, voire même par du propranolol pris par voie orale, avec un produit destiné à la voie injectable.

Depuis le mois d'avril, des ATU nominatives ont été mises en place avec un protocole d'utilisation thérapeutique pour mettre à disposition ce produit. La cible a été les hémangiomes infantiles prolifératifs sévères. Les enfants qui ne pouvaient pas être inclus dans l'essai clinique mais qui nécessitaient un traitement, c'est-à-dire, les enfants qui avaient un risque vital ou fonctionnel, ou d'hémangiomes ulcérés qui ne répondaient pas à des soins simples. Encore une fois, c'est pour une population de patients qui ne pouvaient pas être inclus dans l'essai clinique.

Aujourd'hui, dans ce cadre, ont été traités 284 enfants d'âge moyen de six mois, avec une posologie moyenne de 2 mg/kg/jour comme cela est prévu, c'est-à-dire avec un début de traitement à 1 mg/kg/jour puis, une augmentation progressive jusqu'à 2 mg/kg/jour qui est la posologie moyenne, voire 3 mg en cas de besoin et une durée moyenne de traitement de six mois.

Sur le plan de la tolérance, sur ces 284 patients traités au cours des 18 derniers mois, il y a eu 36 effets indésirables rapportés, avec sept arrêts de traitement dont quatre cas de bronchiolite sévère ou récidivante. Ces quatre cas de bronchiolite ont amené à modifier le protocole d'utilisation thérapeutique, en avril 2011, pour rajouter une mise en garde et des conditions de surveillance des enfants en cas d'apparition de bronchiolite avec des sibilants et, notamment, pour les angiomes sous-glottiques qui posaient quelques problèmes de surveillance.

Les autres effets indésirables qui ont entraîné un arrêt de traitement étaient :

- un cas d'hypotension,
- un cas de purpura des membres inférieurs, et
- un cas de réveil nocturne avec cauchemar chez un jeune nourrisson (c'était à la volonté des parents).

Il est à noter qu'il y a eu un décès, chez un enfant, au cours d'une intervention chirurgicale pour varice œsophagienne. Cet enfant est décédé d'un bloc auriculo-ventriculaire – il avait cinq mois – qui présentait une atrésie des voies biliaires et une hypertension artérielle pulmonaire. La causalité du propranolol a été jugée comme douteuse.

La surveillance de ces enfants, avant le traitement : il est demandé (la surveillance est parfaitement superposable avec celle qui est mise en place dans l'essai clinique) un bilan hépatique et rénal, un électrocardiogramme et une échographie cardiaque, une surveillance en milieu hospitalier pendant les quatre premières heures suivant la première administration, avec un examen clinique complet toutes les heures, une glycémie capillaire toutes les deux heures et un électrocardiogramme toutes les deux heures. Pendant le traitement, il est demandé un examen clinique mensuel. Ça, c'est habituel. Encore une fois, il y a

une glycémie capillaire quand il y a des ajustements de posologie et un électrocardiogramme tous les trois mois.

On vous propose, aujourd'hui, une indication un peu plus restreinte que celle demandée par le laboratoire, à savoir le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs entraînant un risque vital ou fonctionnel, des hémangiomes ulcérés qui ne répondent pas à des soins simples et - on insiste lourdement sur ce point - pour des patients qui ne peuvent pas entrer dans l'essai clinique qui est encore en cours.

Les conditions de prescription seront, comme toujours, pour les ATU, une prescription hospitalière pour des médecins spécialistes en dermatologie, mais aussi chez les médecins pédiatres. Il y a un rapport de synthèse à l'Agence, non pas tous les trois mois mais tous les six mois, comme il est demandé actuellement. Le tout est encadré par le centre régional de pharmacovigilance de Rouen.

Je voulais juste repréciser que le laboratoire, suite à un Conseil scientifique auprès de l'agence européenne et du plan d'investigation pédiatrique (PIP), a mis en place ces essais cliniques qui ont été demandés, versus placebo. Au moment de la mise en place de ces essais cliniques, bien évidemment, comme l'essai clinique est versus placebo, il n'a pas été jugé éthique de traiter des enfants avec des hémangiomes graves pouvant entraîner un risque vital. C'est pourquoi, ils ont été exclus des essais cliniques mais nécessitent tout de même un traitement. C'est pourquoi l'ATU a été mise en place.

**M. VITTECOQ** : C'est une très belle histoire, en tout cas, qui commence en 2008 par l'observation, finalement, des collègues bordelais. Chapeau tout de même parce que c'est une vieille pathologie et visiblement, un traitement qui est efficace.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Qui est efficace et qui est largement répandu. Aujourd'hui, beaucoup d'enfant sont traités en ville. C'est pourquoi aussi, on insiste un peu pour la mise en place de cette ATU qui permettrait, probablement, d'élargir l'utilisation du propranolol pour tous ces enfants qui sont traités en ville sans surveillance particulière. On aimerait que les préparations magistrales ou hospitalières de propranolol, voire l'utilisation de la forme injectable par voie orale diminuent progressivement.

**M. VITTECOQ** : L'essai le plus important se finit fin janvier 2013, c'est ça ? Ça va être l'essai le plus important pour le dossier d'AMM ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Bien entendu. Ils déposent courant mi-2013 normalement.

**M. VITTECOQ** : Dans une procédure centralisée ? D'accord.

**M. DE KORWIN** : Vous avez fait une restriction importante concernant le fait que les personnes ne sont pas incluables dans l'essai. Je suis tout à fait d'accord. Cependant, est-ce qu'il y a un registre des inclusions dans cet essai pour le vérifier ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Aujourd'hui, ce sont des ATU nominatives. On examine chaque demande individuellement et, chaque enfant qui ne présente pas un essai, un hémangiome grave (ou avec un risque fonctionnel vital ou un hémangiome ulcéré) se voit refuser l'ATU nominative et renvoyer sur l'essai clinique, sauf des cas particuliers d'enfants qui habitent à 300 km d'un centre.

**M. DE KORWIN** : Ma question ça concerne la non-inclusion dans l'essai. C'est-à-dire, est-ce qu'il y a un registre de la sélection des patients dans le cadre d'un critère d'inclusion ou de non-exclusion. On a le patient exclu de l'essai qui va donc rentrer dans l'ATU de cohorte ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je ne crois pas qu'il y ait de registre.

**M. VITTECOQ** : Il y a peu d'essais où il y a des registres lorsque l'on sait qu'ils ne sont pas dans les critères. De toute façon, on ne demande pas en général.

**M. BEDANE** : Beaucoup d'enfants sont traités, de manière systématique, par propranolol. J'en traite, à titre personnel, à Limoges. On ne peut, tout simplement, pas les envoyer à Bordeaux qui est le centre le plus proche. De ce fait, l'essai est fait essentiellement dans les centres de dermatologie pédiatrique. Il y en a cinq, six en France, pas plus. Il n'y en a pas d'ouverts partout en France.

**M. DE KORWIN** : Ma question est simplement que, comme il ne faut pas qu'il puisse être inclus dans un essai, il faut, lorsque l'on demande l'ATU, que l'on puisse tout de même le vérifier.

**Evaluateur de l'Afssaps** : On le vérifie sur les fiches de demande d'inclusion qui sont dans le protocole. On a un autre protocole d'ATU nominative qui stipule quelle est la situation de l'enfant. Est-ce qu'il peut rentrer dans l'essai clinique ? S'il ne peut pas rentrer, pourquoi ? Si la case pourquoi n'est pas renseignée, vous pouvez compter sur nous ; on demande à ce qu'elle le soit.

**M. ROUVEIX** : La tolérance semble aussi bonne que l'efficacité. J'ai vu, dans l'essai, que vous avez rapporté quatre cas de bronchiolite. Ça, on est quelque peu surpris. La bronchiolite est tout de même une infection

virale saisonnière hivernale. Quel était le type d'imputabilité ? Est-ce qu'il y a vraiment un lien ? On ne voit pas comment un bêtabloquant peut favoriser une bronchiolite. Si ces quatre cas de bronchiolite étaient sortis, à ce moment-là, la tolérance devient superbe.

**M. VITTECOQ** : Ce sont peut-être des bronchiolites qui sont liées à la bronchiolite. Cependant, comme ils ont le propranolol en plus, ça fait une forme qui est plus sévère. C'est peut-être comme ça.

**M. ROUVEIX** : Aggravée.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Sauf erreur de ma part - et ce n'est pas mon domaine mais peut-être qu'il y a des pharmacovigilants qui pourraient apporter leur concours – à partir de la troisième bronchiolite, on parle d'asthme de l'enfant. A ce moment-là, c'est une contre-indication à l'utilisation.

**M. ROUVEIX** : Ça voudrait dire qu'il ne faut pas démarrer le traitement en période hivernale, c'est tout.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Encore une fois, c'est justement avec l'apparition des ces quatre bronchiolites et des interrogations qui ont été soumises au CPRV de Rouen. A partir du moment où l'enfant fait une bronchiolite, on demande que le traitement soit interrompu. Il peut être repris dès lors que cette bronchiolite a cédé. Si la bronchiolite réapparaît, le traitement doit être arrêté.

**M. LIEVRE** : Je pense qu'il serait vraiment important de connaître la courbe de recrutement de cet essai. C'est-à-dire qu'apparemment, au 26 janvier 2012 ou un peu avant, ils en avaient 339 sur 450. Oui, il serait important de savoir s'ils en recrutent dix par mois, dix par an pour savoir quand est-ce que l'essai sera terminé. Il faut être pragmatique. La nécessité de ne pas pouvoir être inclus dans l'essai, c'est un vœu pieux.

A partir du moment où l'on passe à une ATU de cohorte, il n'y aura plus de possibilité de réguler, comme vous le faites, à l'heure actuelle, sur une ATU nominative. Il n'y aura plus possibilité de discuter avec le clinicien, en disant : « Vous voyez, cet enfant, il vaudrait mieux qu'il soit inclus dans l'essai ». Or, c'est le seul essai dont on va disposer, en admettant que l'efficacité soit là, peut-être avec un niveau de preuve faible, cependant, suffisante, en observation, pour apporter - si ce n'est une preuve absolue - une forte suspicion d'efficacité. Là, c'est un essai qui va permettre de choisir la dose. Ce n'est pas complètement neutre. C'est important. C'est en relation avec la tolérance car, pour le moment, on est dans la partie lénifiante de l'enthousiasme du départ. En général, on ne voit jamais rien apparaître du point de vue tolérance. Par la suite, une fois une AMM obtenue, voire une ATU de cohorte, on va voir exploser le nombre d'enfants qui vont bénéficier de ce traitement. A ce moment-là, on peut voir apparaître des problèmes de tolérance. Je crois qu'il faudrait tout de même être sûr que donner, maintenant, une ATU de cohorte ne va pas empêcher la *compleshion* [réalisation] de cet essai qui paraît très important.

**M. BEDANE** : Je pense que le nombre d'enfants ne va pas exploser à partir du moment où il y aura une ATU de cohorte. En effet, beaucoup d'enfants sont, d'ores et déjà, traités par propranolol que l'on fait fabriquer, selon le poids, par des gélules dans toutes les pharmacies hospitalières de France. Les enfants sont déjà traités. Les effets secondaires, si l'on devait les avoir, on les aurait, d'ores et déjà. Le fait d'avoir une ATU de cohorte ne va pas multiplier les prescriptions. Ça va plutôt plus les encadrer.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Si je peux me permettre juste de rajouter : l'ATU nominative, aujourd'hui, on vérifie ça au cas par cas. Demain, si une ATU de cohorte est mise en place, c'est à la charge du laboratoire. Le laboratoire, il a son objectif premier : c'est d'enregistrer son produit.

**M. VITTECOQ** : Il est sur le chemin.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il est sur le chemin. Ils ont fait tout ce qu'il faut pour le faire. Ils ont eu un conseil scientifique, un PIP. Ils ont monté les études de cinétique qui leur ont été demandées : la bioéquivalence, la cinétique chez l'enfant. Ils montrent leur étude clinique. Leur but réel est d'enregistrer et de commercialiser leurs produits en Europe.

Je pense que si – ils ne sont pas complètement idiots – ils mettent toutes les demandes et tous les patients dans l'ATU de cohorte et que leur essai clinique fait un flop, tout au moins les recrutements en France, ils se tirent une balle dans le pied. Je ne vois pas un laboratoire empêcher lui-même ce recrutement dans son essai clinique, aujourd'hui.

Je crois que l'intérêt du laboratoire est réellement de mener à bien cet essai qui avance bien et qui ne pose pas de souci. Par ailleurs, la population cible de l'ATU de cohorte et la population cible de l'essai clinique ne sont pas les mêmes hémangiomes. L'hémangiome sous-glottique ne va pas rentrer dans l'essai clinique ; c'est évident. Ensuite, l'hémangiome de la face qui prend la région périorbitaire, rétroorbitaire, nasale ne rentrera pas non plus dans l'essai clinique. Réellement ce ne sont pas les mêmes enfants. Comme le dit M. BEDANE : « En tout état de cause, aujourd'hui, les hémangiomes sont traités par propranolol ».

**M. LECHAT :** Est-ce que vous pouvez me préciser une chose : actuellement, manifestement, tous les enfants sont traités - et en grande majorité - par préparation hospitalière donc, pas par ATU.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Ou magistrale.

**M. LECHAT :** Magistrale ou hospitalière donc, pas par ATU. Quelle est la proportion ? Tous les enfants sont-ils traités actuellement en France ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Je ne sais pas. Je ne sais pas quelle est la proportion, en ville, d'enfants traités. Il y a aussi beaucoup de pédiatres de ville qui traitent des hémangiomes.

**M. LECHAT :** On n'a pas une idée du tout ? Vous n'avez pas une idée, vu la proportion actuelle des ATU nominatives, par rapport aux préparations hospitalières, que si les médecins traitent par préparation hospitalière, le problème il est, *de facto*, thérapeutique. Il est réglé, là, pour l'instant.

**M. VITTECOQ :** Je crois M. BEDANE l'a quasiment expliqué. C'est-à-dire qu'à Limoges, par exemple, vous faites des préparations, alors qu'à Bordeaux, on doit...

**M. BEDANE :** On fait des préparations hospitalières tout simplement parce que l'on n'a pas de centre de dermatologie pédiatrique qui soit dans l'essai, à proximité. Les plus proches sont Bordeaux et Nantes. De ce fait, on ne peut pas, raisonnablement, envoyer les enfants. On les traite par préparation hospitalière.

**M. VITTECOQ :** Lorsque ATU sera octroyée, vous utiliserez l'ATU ?

**M. BEDANE :** A ce moment-là, on utilisera l'ATU de cohorte.

**M. VITTECOQ :** Donc, on continue à utiliser les préparations hospitalières.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Non, pas pour les hémangiomes simples.

Les petits hémangiomes de la face ne rentreront pas dans l'ATU de cohorte.

**M. LECHAT :** Une fois que vous avez l'ATU de cohorte, qu'est-ce qui empêche de continuer à utiliser les préparations hospitalières ? Rien ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Si ce n'est la nouvelle loi.

**M. LECHAT :** Comment ça la nouvelle loi ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Sauf erreur, avec la loi récente de sécurité sanitaire, la préparation est possible s'il n'existe pas d'AMM, ni d'ATU de cohorte.

**M. RICHE :** C'est exclusif ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Ceci dit, aujourd'hui, les préparations hospitalières, il n'y en a pas beaucoup de déclarées dans les hémangiomes. Ce sont essentiellement des préparations magistrales sur lesquelles il n'y a aucun contrôle.

**M. LECHAT :** La loi précise : « uniquement pour une préparation hospitalière ». Les magistrales pourront continuer, même si vous avez une ATU de cohorte ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Tout à fait.

Encore une fois, c'est la première solution buvable, pédiatrique réellement bien adaptée à l'enfant, avec un système doseur adapté qui est développé.

**M. TRINH-DUC :** Est-ce qu'il faut comprendre que tous les enfants qui sont traités avec des préparations hospitalières ne sont pas obligatoirement dans l'ATU nominative ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Tout à fait puisque l'ATU nominative...

**M. TRINH-DUC :** Comment pouvez-vous, M. BEDANE, traiter l'hémangiome sans passer par l'ATU nominative ? C'est autorisé ça ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** C'est une préparation.

**M. LECHAT :** Les préparations sont autorisées.

**M. BEDANE :** Je les vois dans le cadre d'une consultation de dermatologie pédiatrique, avec un collègue cardiopédiatre. Nous mettons en place le traitement, sans aucun problème.

**M. TRINH-DUC :** Quel est l'intérêt de faire une ATU de cohorte puisque chacun fait comme il veut avec des préparations magistrales ?

**M. VITTECOQ :** C'est remplacer les préparations magistrales par un produit...

**M. LECHAT** : Remplacer les préparations et d'avoir un encadrement. C'est la qualité.

**Evaluateur de l'Afssaps** : D'avoir un encadrement, une solution buvable adaptée, une information des parents, un recueil d'effets indésirables. Je pense que ça peut se justifier.

**M. LECHAT** : Plutôt une homogénéité de la qualité pharmaceutique qui est garantie par la production industrielle homogène, par opposition à la préparation magistrale qui est par chaque pharmacien. Vous avez raison, la situation en France est ce qu'elle est.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Voire même par les parents qui écrasent les comprimés d'Avlocardyl chez eux.

**M. TRINH-DUC** : Une autre question par rapport à l'essai : combien la France a recruté, aujourd'hui, de patients ? Est-ce que c'est difficile ? La France était précurseur sur le projet, sur l'hypothèse en tout cas. Comment se fait-il qu'il n'y ait pas davantage de centres qui soient centres investigateurs ? Aujourd'hui, combien y a-t-il d'enfants recrutés, en France, sur les 400 et quelques ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : En octobre 2011 (c'est-à-dire, il y a quelques mois), il y avait 381 patients sur 450 attendus en France.

**M. TRINH-DUC** : C'est une étude française uniquement ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Non, elle est internationale. Sur les centres français et les 450 patients français attendus sur le secteur exclusivement français, il y avait déjà, au mois d'octobre, 381 patients inclus.

**M. TRINH-DUC** : C'est donc une pathologie très fréquente ?

**M. RICHE** : Oui, c'est une pathologie très fréquente.

**M. TRINH-DUC** : On n'a pas répondu à ma question. Pourquoi n'y a-t-il pas davantage de centre qui aient recrutés ? Il n'y en a que cinq. Je ne sais pas. Il y a probablement un centre dermatologie pédiatrique dans chaque région ?

**M. BEDANE** : Non, il n'y a pas un centre de dermatologie pédiatrique dans chaque région. Il y en a dans quelques grandes villes françaises. Ça correspond au recrutement de la société française de dermatologie pédiatrique qui comprend entre cinq et six centres majeurs en France.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Même si l'on voulait avoir des centres, on n'arriverait pas à couvrir tout le territoire pour des très jeunes enfants qui ne peuvent pas se déplacer très facilement. Les hémangiomes graves qui sont la cible de cette ATU de cohorte, de toute façon, ne rentrent pas dans l'essai clinique. Ce sont deux problèmes parallèles mais qui ne se superposent pas.

**M. TRINH-DUC** : Je veux dire que, de toute façon, les enfants sont traités déjà dans des centres qui ne sont pas des centres de référence. Ils savent faire. Ils auraient très bien pu être centres investigateurs. L'essai aurait été terminé déjà depuis longtemps, manifestement.

**M. VITTECOQ** : Ça me paraît assez difficile de faire plus vite, M. TRINH-DUC, que ce qui a été fait. En 2008, on voit la première observation, le *New England Journal of Medicine* c'était je ne sais pas quand. Trois ans après, on est quasiment à un dossier d'AMM. Dans l'histoire de médicaments, c'est une histoire qui n'est pas banale.

Est-ce qu'il y a des objections ? Non ? Il faut dire qu'il y a un consensus.

**M. LECHAT** : Est-ce qu'il y aurait d'autres bêtabloquants non sélectifs qui auraient le même effet ? Ça été testé. C'est étonnant. C'est-à-dire que la première observation, c'est effet immédiat, quasiment dans les 24 heures. Donc, c'est, a priori, l'effet vasomoteur, vasoconstricteur. Ce n'est pas un effet apoptotique ou autre. C'est un effet hémodynamique.

**M. VITTECOQ** : Je suis un peu frustré M. BEDANE parce que ça part de la clinique. C'est fantastique comme histoire, je trouve. Finalement, qu'observe-t-on ? L'hémangiome, c'est une tache qui est violacée...

**M. BEDANE** : L'hémangiome c'est une tumeur. C'est une tumeur vasculaire. On observe, assez rapidement, un affaissement de la lésion et un palissement. Dans mon expérience personnelle, en environ six à sept mois, on a quelquefois une régression complète de l'hémangiome.

**M. VITTECOQ** : Y compris de la coloration qui s'estompe ?

**M. BEDANE** : Y compris de la coloration, oui.

**M. VITTECOQ** : Je dirais que ça a un intérêt quasiment esthétique. J'imagine les parents qui sont confrontés à une naissance comme ça, ils vont avoir envie...

**M. BEDANE** : On sait que les hémangiomes infantiles banals régressent spontanément, de toute manière. On est dans le cadre d'une pathologie qui va spontanément régresser. Simplement, pour le confort des enfants puis surtout des parents, le fait de faire disparaître les hémangiomes plus tôt, c'est une satisfaction pour tout le monde.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Juste pour moduler les propos, certes, les hémangiomes disparaissent spontanément. Les hémangiomes, selon leurs localisations ou leurs tailles, peuvent entraîner des problèmes majeurs chez le nouveau-né que ce soient les hémangiomes, encore une fois, rétroorbitaires, les hémangiomes des cartilages du nez, les hémangiomes sous-glottiques posent des problèmes majeurs, voire vitaux.

**M. BEDANE** : Ce qui est gênant aussi dans les hémangiomes, même ceux qui paraissent banals, c'est le fait qu'ils peuvent s'ulcérer et saigner. Ça, c'est un facteur de stress énorme pour les parents, même s'il n'y a aucun risque. Quand il y a un hémangiome qui saigne, on appuie dessus, ça s'arrête de toute manière. Cependant, c'est un gros facteur de stress. Le fait de pouvoir les traiter, souvent, améliore beaucoup le confort des patients.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est aussi un facteur de douleur pour l'enfant.

**M. LECHAT** : OK. La durée du traitement, c'est comment ? Ce n'est pas spécifié ?

**M. BEDANE** : C'est entre trois et quinze mois, ce qui est proposé, en moyenne. Dans mon expérience, on traite à peu près six, sept mois.

**M. VITTECOQ** : C'est guidé par la réponse clinique ?

**M. BEDANE** : C'est guidé par la réponse clinique, bien entendu.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Dans le cadre de l'ATU, au cours des 18 derniers mois, la moyenne de traitement a été de six mois.

**M. REVEILLAUD** : Est-ce qu'à l'arrêt du traitement, dans les mois qui suivent, on voit une réapparition du trouble ?

**M. BEDANE** : Ça peut arriver, oui. On peut avoir des hémangiomes qui réapparaissent. On peut retraiter. On a le même effet.

**M. VITTECOQ** : OK. Merci beaucoup.

- **Réévaluation du bénéfice / risque : Flammazine crème, Brulucerium crème, Flammacerium crème**

**M. VITTECOQ** : Sulfadiazine pour lequel on avait modifié les conditions de prescription et délivrance. Il y a deux ou trois ans ? Trois ans ?

**M. BEDANE** : Je ne sais plus.

C'est une réévaluation du rapport bénéfice / risque pour la sulfadiazine argentine.

Je vous rappelle qu'il y a, actuellement, deux spécialités qui sont commercialisées en France :

- la Flammazine crème, qui est de la sulfadiazine argentine (qui est commercialisée depuis 1979) qui n'est pas soumise à prescription. Dans l'indication, on a : un traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures, le traitement d'appoint des infections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.
- le Flammacerium qui est de la sulfadiazine argentine et du nitrate de cérium en crème, depuis 1993 qui, lui, est réservé à l'usage hospitalier avec, comme indications : prévention et traitement des infections dans les brûlures étendues avec lésions profondes. Il n'est plus commercialisé.

La crème Sicazine n'est plus commercialisée depuis 2010. Le Brulucerium crème (sulfadiazine et nitrate de cérium), c'est la même chose que le Flammacerium mais n'a jamais été commercialisé.

L'historique de l'affaire : entre 2000 et 2002, il y a eu un cas de pancytopenie d'évolution fatale chez une fillette de onze mois qui était traitée par Flammazine pour des brûlures du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré, sur 30 % de surface corporelle, avec mise en place d'une enquête officielle de pharmacovigilance concernant les effets indésirables de la sulfadiazine argentine qui est considérée, que l'on confiait au centre régional de Nancy.

Les résultats : un certain nombre d'effets indésirables ont été montrés, parfois systémiques et potentiellement graves (pancytopenie, atteintes rénales, syndrome d'hypersensibilité, argyrisme), liés

essentiellement à la toxicité de la sulfadiazine ou de l'argent pour l'argyrisme et de leur absorption après application locale.

Il y avait une proposition, de la Commission nationale de pharmacovigilance, de modification des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP, avec révision des indications et inscription sur liste.

La conclusion des analyses de données pour la Flammazine était la limitation des indications à la prévention des surinfections dans les brûlures étendues avec des lésions profondes, en tenant compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée. Une inscription sur liste 1 avec une prescription ou une réserve hospitalière.

Entre 2002 et 2009, il y a eu de nombreux échanges entre les groupes de travail, la commission d'AMM, les experts et la firme, en raison des contestations des titulaires d'AMM, sur la restriction de l'indication et sur le renforcement des conditions de prescription et de délivrance.

Entre temps, le laboratoire Sinclair pharma a racheté la spécialité Flammazine, Flammacerium et Brulucerium. En avril 2010, il y a eu une réponse du nouveau titulaire de l'AMM aux projets de rectificatifs et d'évaluation des données versées dans le cadre de la procédure contradictoire de la Flammazine.

L'avis du groupe de travail du 26 janvier 2012 qui correspond aux avis précédemment donnés, il y a seize références bibliographiques décrites dans le rapport d'expert fourni, dont une seule traite des indications autres que les brûlures. Le bénéfice / risque dans l'indication brûlure n'est pas remis en cause. La seule référence fournie correspond au traitement des ulcères diabétiques. L'étude n'est pas conclusive, avec un faible échantillon : 20 patients. Les critères d'évaluation et les résultats étaient plutôt en faveur du comparateur.

Les recommandations pour la pratique clinique et la prise en charge du pied diabétique infecté : l'antibiothérapie locale n'a pas démontré l'intérêt, dans le traitement, des complications infectieuses des plaies et ne doit pas être utilisée.

De la même manière, une publication, en août 2010, pour la sulfadiazine argentique (dans le traitement des ulcères liés à la stase veineuse) a montré qu'il y a une toute petite confirmation du rôle du traitement topique des ulcères sur stase veineuse, avec la sulfadiazine argentique. Il n'y a donc pas de bénéfice évident pour la cicatrisation des plaies.

De ce fait, le bénéfice clinique de l'utilisation de la sulfadiazine, dans les infections cutanées et les plaies cutanées, n'est absolument pas démontré.

Les données de sécurité d'emploi, les données *postmarketing* montrent des effets indésirables graves hématologiques, rénaux et cutanés liés au passage systémique de la sulfadiazine. Il y a beaucoup de cas de mésusage (automédication, lésions érythémateuses, ulcères de jambe) qui peuvent être associés à une utilisation sur une longue durée et qui peuvent conduire à des effets indésirables graves.

Le *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to drugs* (RegiSCAR) qui est un registre européen et qui répertorie les réactions cutanées graves aux médicaments, montre que la sulfadiazine (en utilisation systémique) est classée comme étant un niveau élevé de risque de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique. De plus, chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, la sulfadiazine peut entraîner des hémolyses aiguës.

Au total, l'avis est favorable pour la restriction de l'indication thérapeutique au seul traitement des brûlures graves, le bénéfice / risque étant apparu défavorable dans les autres indications de cette spécialité pour les motifs suivants :

- l'efficacité est non démontrée dans les indications autres que les brûlures ;
- les effets indésirables graves hématologiques, rénaux et cutanés liés au passage systémique de la sulfadiazine. Je vous répète que la sulfadiazine est considérée comme étant un niveau élevé de risque de syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, et
- le risque d'une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD.

L'indication retenue suppose un usage hospitalier exclusif. Le groupe de travail dermatologique estime que la réserve hospitalière proposée pourrait priver certains patients qui sortent du centre des brûlés avec des plaies résiduelles. On propose à la commission d'AMM, une prescription initiale hospitalière, afin que les traitements par Flammazine puissent être initiés en milieu hospitalier et continués, ensuite, en ville, si nécessaire.

**M. VITTECOQ** : A vrai dire, il n'y a aucun élément nouveau ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Non, il n'y a aucun élément nouveau. On reprend quasiment les conclusions de la commission de 2008. Voilà. A un moment donné, il restait la discussion de la réserve hospitalière ou la prescription initiale hospitalière. Là, M. BEDANE avait expliqué, le Groupe de Travail Dermatologique (GTD), qu'il faut laisser, éventuellement, la possibilité que si...

**M. VITTECOQ** : Ce que l'on a fait, il y a quelques années, c'était la prescription hospitalière, non ? C'est ça ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : A un moment donné, il y a eu tout de même des débats. La conclusion n'était pas... En 2008, ce que l'on avait, c'était la réserve de la prescription. Il me semble : la réserve hospitalière au départ.

**M. VITTECOQ** : A l'heure actuelle, le statut c'est quoi ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Aujourd'hui, il n'est même pas listé. Il n'y a rien du tout.

**M. VITTECOQ** : Aujourd'hui, il est en vente libre ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il est en vente libre.

**M. LIEVRE** : Là, je vois, dans ce relevé d'avis, que l'efficacité, même le rapport bénéfice / risque d'un traitement des brûlures n'est pas remis en cause. Sur quoi ça repose ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : On est toujours face à la même problématique. Il y a des études qui montrent l'intérêt. Par contre, ce sont des vieilles études. Là, c'est un produit qui a fait « ses preuves » au niveau des brûlologues. C'était la discussion que l'on avait eu. Il existe certaines études. Si on les prend aux critères aujourd'hui, c'est sûr que...

**M. BEDANE** : C'est un produit auquel nos collègues qui traitent les brûlures tiennent énormément pour des raisons qui leur sont propres, qui ne sont pas dermatologiques.

**M. BERGMANN** : Il y a tout de même, dans la brûlure, quelques essais plutôt mieux faits que dans les autres pathologies - si je me souviens bien - avec des malades qui sont bien suivis. Là, la communauté des spécialistes des brûlures ont toujours dit, ici, en COMEDIMS partout que c'était, pour eux, un médicament indispensable. Ce n'est pas *evidence-based*. Par contre, c'est un vrai consensus d'experts.

**M. DE KORWIN** : Le point de départ était la pancytopenie. Il y a eu combien de cas de pancytopenie ? Est-ce que c'est lié à la quantité puisqu'il avait une grande surface de peau lésée ou pas ?

**M. BIOUR** : La sulfadiazine est hématotoxique. De ce fait, c'est un problème de passage, c'est tout.

**M. DE KORWIN** : Combien y a-t-il eu de cas au total ?

**M. BIOUR** : C'est juste pour les brûlés ou pour l'utilisation de la sulfadiazine en général ?

**M. DE KORWIN** : L'utilisation avec ce produit.

**M. BIOUR** : La sulfadiazine, en général, il y a plein de cas de pancytopenie.

**Evaluateur de l'Afssaps** : La firme nous a soumis des données sur 1997 à 2010. On retrouve huit cas graves de troubles hématologiques (pancytopenie, leucopénie...)

**M. VITTECOQ** : Je me souviens des débats de l'époque où l'on avait, d'ailleurs, eu, à la commission d'AMM, deux écoles spécialisées dans la brûlure. On a compris qu'il y avait deux clochers : il y a eu un clocher qui était favorable, l'autre qui ne l'était pas.

Cependant, comme le disait M. BERGMANN, ceux qui y tenaient, y tenaient particulièrement. Notre souci de l'époque, c'étaient surtout les escarres. En effet, c'est largement utilisé en gériatrie. D'abord, ce qu'il faut, c'est rectifier la situation réglementaire. A l'heure actuelle, il est en liste 1, non ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Entre temps, c'est-à-dire, au moment de l'évaluation, il y a eu le décret de mise sous liste, en 2007. Cependant, étant donné que le *process* n'a toujours pas été notifié puisque les firmes contestaient, a priori la vente, on peut dire, officiellement, qu'il est sur liste 1, au moins, aujourd'hui, puisque l'on a le décret de 2007.

**M. VITTECOQ** : Il faut comprendre que lorsque la commission d'AMM, il y a trois ans, a statué, le statut a changé après ce que l'on a proposé, non ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui. Il y avait tout le *process*. Chaque fois que l'on envoyait le rectificatif, les firmes ont contesté. C'est-à-dire que tant qu'il n'y a pas une conclusion définitive en termes de *process* réglementaire, ce n'est pas notifié. Là, je laisserais la parole éventuellement à un responsable réglementaire. Par contre, lorsque l'on envoie, par exemple, un rectificatif, là, la firme contestait. Ça devait repasser en

groupe, en commission. Ce sont différents allers-retours. Si vous voulez, aujourd'hui, il n'y a pas eu de notification définitive qui mettent sur liste 1.

**M. VITTECOQ** : Donc, il est toujours à la...

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il l'est toujours. C'est ça la problématique. C'est pour cela que la firme en question a revendu à la nouvelle firme, ce qui a retardé le *process* de notification. On resoumet un rapport d'experts avec des données, en repartant à zéro, par rapport aux données, à tout ce qui a été acquis et acté avec l'ancienne firme.

C'est purement réglementaire. Là, il faut vraiment arrêter et notifier définitivement. J'espère que la conclusion de la Commission est que, cette fois-ci, ils ne vont pas contester, encore une fois. Je ne le suppose pas puisque les données sont claires en termes de bénéfice / risque. La nouvelle firme a tout recontesté, c'est-à-dire aussi bien les indications dermatologiques, traitement d'appoint antiseptique. Je pense qu'il n'y a pas de discussion à avoir.

**M. BEDANE** : Si je peux rajouter un point dans le problème de ce médicament, c'est le mésusage. C'est-à-dire que le produit est utilisé indéfiniment par les patients qui l'appliquent sur tout et n'importe.

**M. VITTECOQ** : Attendez, je suis totalement perplexe. Si la décision que l'on a proposé il y a trois ans n'a pas été suivie d'effets, à quoi ça a servi que l'on ait pris une décision il y a trois ans ?

**M. BERGMANN** : Il y a des procéduriers qui savent très bien faire ça.

**M. VITTECOQ** : Nous allons procéder à un vote. Il faut peut-être que ce soit un vote très officiel, aujourd'hui. Il faut que ce soit clair. J'espère que l'on aura le même avis qu'il y a trois ans.

**M. GIROUD** : Je voudrais, là, poser une question : dans quel autre pays utilise-t-on un sel d'argent avec un sulfamide pour traiter les brûlures ?

**M. BEDANE** : Sur le problème des brûlures, je suis totalement incompetent.

**M. DIQUET** : Est-ce que l'indication a été démontrée ? Est-ce que la prévention des surinfections, parce que c'est une indication qui est retenue, est-ce qu'il y a des éléments pour confirmer que ça marche vraiment dans cette indication ?

**M. BEDANE** : Sur les brûlures, c'est essentiellement un consensus d'experts ; ce qui a déjà été dit.

**M. VITTECOQ** : La question que l'on nous pose, à nous, c'est quoi exactement, aujourd'hui ? C'est-à-dire, est-ce que l'on est d'accord avec le même avis. La question que nous pose M. DIQUET, c'est, à la limite, on pourrait être encore plus radical. Il ne faut peut-être pas exagérer.

**M. DIQUET** : Ce n'est pas une question radicale que je soulève là. Est-ce que c'est sur un raisonnement apparemment logique ? Il y a un sulfamide donc, ça va prévenir les surinfections dans une pathologie particulière et grave qui est la brûlure, ou est-ce que c'est une idée qui circule depuis toujours comme quoi, lorsque l'on associe un sulfamide et de l'argent, on a des propriétés permettant de prévenir les surinfections ?

**M. VITTECOQ** : On ne peut pas répondre, comme l'a dit M. BEDANE. Finalement, j'ai compris que vous n'aviez pas trop envie d'insister là-dessus. Si l'on veut rouvrir le débat sur la brûlure, il faut que l'on fasse revenir, comme on l'a fait il y a trois... Là, je trouve que ça ne sert strictement à rien. Il y a trois ans, on a fait venir deux équipes différentes qui se sont exprimées. On a statué à ce moment-là. Il n'y a aucun élément nouveau.

**M. BEDANE** : Le groupe de travail de dermatologie s'est vraiment positionné sur les indications dermatologiques de ce produit qui, pour nous, n'existent pas. Clairement, on ne remet pas en cause l'indication dans les brûlures puisqu'il y a un consensus d'experts chez les spécialistes de ces pathologies. Par contre, on demande qu'il y ait une prescription initiale hospitalière, de manière à ce que les patients brûlés puissent bénéficier de ce traitement s'il est bénéfique et puissent le continuer en ville, mais limiter à l'indication brûlures.

**M. VITTECOQ** : La question est : êtes-vous pour le maintien de toutes les décisions que l'on avait prises il y a trois ans ? Finalement, c'est ça. Vous êtes pour ou vous êtes contre ?

**M. ROUVEIX** : J'avais cru comprendre dans ce dossier, qu'il y avait tout de même le problème de la prévention des infections, comme le dit M. DIQUET. Là, il n'y a aucune étude, à l'heure actuelle, qui démontre que ce produit est actif et curatif sur les infections des brûlés ou des plaies. Le dernier travail qui a été discuté et présenté à l'instant, était le pied diabétique qui montre bien que ce n'est pas actif. En cutané, en application locale, ce produit ne traite pas les infections ou les surinfections de la peau. On peut en

afférer qu'il n'y a pas d'action curative ou préventive des infections et des brûlures. C'est utilisé comme pansement, certes, mais sûrement pas dans le traitement de l'infection.

**M. BERGMAN** : Vous dites ça. Cependant, il y a douze études montrant l'efficacité de la sulfadiazine argentique dans la brûlure, toutes comparatives contre autres produits actifs, une seule en double aveugle, aucune n'a été négative. Selon les comparateurs, la sulfadiazine s'est avérée d'efficacité significativement supérieure.

**M. ROUVEIX** : Je me souviens qu'elles avaient été étudiées, qu'il n'y en avait pas une dont la méthodologie avait été retenue comme, très souvent, dans le traitement des infections de la peau où les études comparatives sont extrêmement difficiles à mener. Pour beaucoup d'autres antibiotiques par voie locale, le Groupe de Travail Anti-infectieux (GTA) avait toujours refusé ces indications. La plupart du temps, l'utilisation des antibiotiques, quel que soit leur type, par voie locale, sur la peau ne sont pas recommandées.

**M. LIEVRE** : Ça, c'est le discours du laboratoire. Lorsque l'on regarde les abstracts de ces fameuses études randomisées, dont une en double insu, que voit-on ? Flammazine ou des préparations semblables - parce qu'il ne s'agit pas toujours de Flammazine - a été comparée à d'autres produits. Il n'y a jamais eu de comparaison au véhicule, à l'excipient, jamais.

Or, comparaison à d'autres produits qui, en général, sortent supérieurs à Flammazine. Je ne vois pas comment on peut écrire que toutes ces études confirment l'efficacité ou dans ces études, l'efficacité de la Flammazine a été toujours observée. C'est absolument faux.

J'ai une petite expérience, un peu ancienne, de la brûlure pour avoir réalisé un essai thérapeutique randomisé dans le traitement des brûlures qui étaient des 2 et des 2 profonds. Le contrôle était : le produit utilisé à l'époque, dans un certain nombre de centres de traitement des brûlés dont à Lyon, le pavillon d'Edouard-Herriot et l'hôpital Saint-Luc (qui avait une réputation de longue date de centre de traitement des brûlés)... Ce qu'ils utilisaient en routine, c'était la vaseline stérile. C'est tout. Le problème étant qu'il faut protéger la brûlure, empêcher la dessiccation et aider à la détersion.

Un certain nombre de produits qui aident à la détersion, qui sont très douloureux ont été essayés. Certains centres les utilisent et d'autres ne les utilisent pas. A l'époque, dans les centres qui participaient à l'étude dont je parle, il y avait Percy qui acceptait parfaitement d'avoir, comme contrôle la vaseline, le véhicule sans problème (Percy, Rothschild, les centres de Lyon, dont un vraiment très spécialisé dans la brûlure). Je ne pense pas que l'on puisse dire que l'efficacité a été prouvée. Il y a des écoles : « Moi, j'utilise autre chose », mais c'est tout. Ce sont des opinions.

**M. VITTECOQ** : Je crois, M. LIEVRE, que ce que vous dites là, c'est exactement ce que l'on a dit il y a trois ans. C'est qu'il y a deux écoles. Je crois qu'il y avait les deux clochers qui sont venus et qui se sont affrontés, d'ailleurs. Par ailleurs, on a voté. Je ne me souviens plus ; il faut regarder les archives, si c'était à l'unanimité ou pas.

Je crois que sur le plan de la brûlure - je partage un peu votre sentiment - je ne suis pas convaincu. Ceci étant, on ne peut pas rouvrir le dossier de la brûlure, aujourd'hui, parce que l'on n'a pas les éléments pour. On n'a pas d'experts puisque M. BEDANE dit carrément : « Je préfère pour la brûlure me mettre de côté ». Ça veut dire qu'il faut que l'on rouvre à nouveau. Je ne vois vraiment pas pourquoi l'on rouvre ce dossier, trois ans après alors que, finalement, tout ce que l'on a acté n'a pas été suivi d'effet.

Je ne sais pas. Je me tourne un peu vers M. LECHAT. Je ne suis même pas sûr que l'on ait besoin de voter. Ceci étant, si l'on doit voter, je crois que ce qu'il faut que l'on dise à l'administration c'est : est-ce que l'on reste déjà sur le même avis de la dernière fois, c'est-à-dire, pour ou contre la restriction des indications et pour les modifications des conditions posées sur la délivrance ? Il faut le mettre sur liste, obligatoirement.

**M. LECHAT** : On va regarder ce qui s'est passé : pourquoi est-ce que la firme a fait obstruction et pourquoi est-ce qu'elle a réussi à faire obstruction pendant plusieurs années ? Je ne vois pas pourquoi il n'y a pas eu de notification ? Il faut que l'on revoie ça. Donc, on est tous d'accord. C'est restriction des indications, prescription hospitalière initiale, ce qui, pour moi, suppose obligatoirement un listage (liste 1 ou 2). Cependant, prescription initiale hospitalière, c'est forcément listé. Ça ne peut pas être PMF.

On va avoir ça. Je ne sais pas s'il y a besoin de revoter. On est tous d'accord, j'ai l'impression.

**M. VITTECOQ** : On peut le faire à main levée si l'on veut. Cependant, comme on est sur un truc très procédurier - ça fait trois ans que ça dure - il vaut mieux, à mon avis, écrire carrément que l'on maintient les choses.

Il y a un deuxième débat qui s'ouvre, effectivement, c'est-ce que dit M. LIEVRE et ce que pense beaucoup de monde ici, c'est : après tout, on peut rediscuter sur les brûlures, ultérieurement. A ce moment-là, il faut que l'on ait un dossier qui soit plus...

**Evaluateur de l'Afssaps** : Est-ce que le libellé que je projette...

**M. LIEVRE** : Est-ce que la question c'est de savoir ce qu'apporte la sulfadiazine argentique au véhicule, à la pommade elle-même ? La pommade, en elle-même, a un effet. Toutes les personnes qui s'occupent de la brûlure utilisent soit des pommades pour couvrir, soit la chirurgie pour déterger.

**Evaluateur de l'Afssaps** : La question, c'est uniquement les conditions de prescription et de délivrance ? Ou c'est également... ?

**M. VITTECOQ** : Et la restriction des indications.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est les deux.

**M. VITTECOQ** : C'est les deux.

Si j'ai bien compris ce que dit Samir, rien n'a été appliqué, rien n'a été notifié.

**M. TRINH-DUC** : Je crois qu'il faut séparer les deux questions. Je ne sais pas ce que font les médecins généralistes pour les... Ce que l'on appelle brûlures graves, ce sont des brûlures qui ne sont pas du premier degré. Le premier degré, c'est l'érythème. On n'en parle même pas ; ça passe tout seul. Le deuxième degré, c'est quand il y a des phlyctènes, quand les phlyctènes sont à plat. Le troisième degré, de toute façon, c'est la chirurgie. On n'en parle même pas avec la Flammazine. Donc, on est sur du deuxième degré.

Ici, je suis sûr que tout le monde, un jour, s'est brûlé au deuxième degré superficiel avec les phlyctènes et les phlyctènes qui se mettent à plat, donc, un risque d'infection. Nous, par exemple, dans le monde de l'urgence, c'est une crème que l'on utilise régulièrement. Je ne sais pas comment font les médecins généralistes. Ça voudrait dire qu'à ce moment-là, si c'est une prescription uniquement hospitalière, il faudrait que tous les patients qui se brûlent au deuxième degré passent par les urgences. C'est inenvisageable. Tout le monde s'est brûlé ; ils ne sont pas allés aux urgences pour aller chercher la Flammazine. La Flammazine, on l'avait directement.

Que font les médecins généralistes, dans ces situations-là, pour des brûlures du deuxième degré, sur des petites surfaces, bien évidemment. Il a attrapé, il a mis la main sur la plaque...

**M. VITTECOQ** : Ils mettent de la vaseline.

**M. LIEVRE** : La Biafine.

**M. TRINH-DUC** : La Biafine justement, on en avait discuté il y a quelque temps. Ça a été retiré. Ça n'a pas du tout d'indication. La Biafine a une indication uniquement sur de l'érythème, pas quand le derme est exposé.

**M. VITTECOQ** : M. REVEILLAUD que font les médecins ? M. BERGMANN que font les médecins confrontés à une brûlure ?

**M. REVEILLAUD** : Si c'est du deuxième degré, on met de la Biafine. C'est vrai, ce n'est pas l'indication. On met de la vaseline, à la rigueur. On ne se risque pas avec la Flammazine comme ça, en première intention.

**M. ROUVEIX** : Il y avait, dans le temps, un excellent chirurgien qui a beaucoup travaillé sur la brûlure. Depuis, personne n'a jamais rien fait de mieux. Il disait : « Paix sur la plaie aux germes de bonne volonté ». C'est-à-dire la brûlure, ce sont des soins préventifs. Par contre, toute antibiothérapie, quelle qu'elle soit, n'a jamais démontré son intérêt.

Encore une fois, je le rappelle, le GTA a toujours refusé toutes les indications aux antibiotiques, par voie locale sur la peau, quel que soit le type de lésion de la peau. Ça n'a jamais démontré son intérêt ; ça c'est clair. Il faut des mesures d'hygiène, des mesures de soin, des mesures de barrage classique. L'antibiothérapie locale ne traite pas. C'est par voie générale que l'on traite les plaies de la peau.

**M. VITTECOQ** : Comme dit M. LECHAT, on peut lancer une réévaluation bénéfice / risque. Cependant, là, on va se faire balader. Ça fait déjà trois ans que ça dure.

**M. LECHAT** : Sur l'indication qui reste. Comme je vous entends, c'est quasiment suspension du produit si l'on supprime la dernière indication.

Là, ce que l'on propose c'est une restriction des indications. Là, ce que M. ROUVEIX est train de dire, c'est : même l'indication qui reste, vous n'en voulez pas.

**M. ROUVEIX** : Je me souviens que lors de l'examen de ce produit, il y a trois, quatre ans, il y avait le grand défenseur français qui était venu exposer - qui est de Cochin d'ailleurs - défendre ce produit, il était le seul. Toute l'autre école des brûlologues ne l'utilise pas. A l'époque, on s'était dit : « Oui, mais il aurait fallu,

effectivement, des brûlologues de chapelles différentes. » Là, on avait été, franchement, très biaisés dans l'interprétation des dossiers.

**M. LECHAT** : A l'époque.

**M. BERGMANN** : Je reviens un peu sur ce que j'ai dit précédemment. M. LIEVRE m'a ouvert les yeux. C'est vrai que lorsque l'on voit, pages 59 et 60, la synthèse de ces *abstracts* ou résumés des quatorze études : sur ces quatorze études, neuf des quatorze, le comparateur est meilleur que la sulfadiazine.

**M. RICHE** : C'est bien rédigé là, maintenant. En attendant une réévaluation ultérieure de cette indication.

**M. BERGMANN** : Ça dépend de la date de l'ultérieur.

**M. RICHE** : Je pense qu'il va falloir réévaluer de façon pertinente, le bénéfice / risque. Il ne faut se contenter simplement...

**M. VITTECOQ** : On est confronté à deux problèmes aujourd'hui : il y a le bénéfice et le risque. Le risque, on avait bonne conscience, il y a trois ans, en disant : « On va limiter, on va faire tout ça... » On découvre, aujourd'hui, que rien n'a été fait. On est là, aujourd'hui, pour la santé publique, à protéger les gens. Le risque : il faut que tout soit fait le plus vite possible pour que, de toute façon, des choses s'arrêtent. Ça, c'est le minimum.

Ensuite, le bénéfice de savoir si, éventuellement, c'est un peu utile chez les brûlés ou pas, c'est une question, à mon avis - la cerise sur le gâteau – qui est aussi importante. Je pense que le minimum est qu'au décours de cette Commission d'AMM, des décisions soient clairement notifiées. Il faut voir avec le directeur général comment il envisage les choses. J'ai peur que si l'on rouvre le dossier brûlure, on s'en prenne pour deux ans. Ce ne sera plus nous. Ce sera, je ne sais pas quelle commission qui va le faire mais...

**M. LECHAT** : Tout à fait. On peut, pour réduire le risque, réduire l'exposition.

**M. VITTECOQ** : Faire le minimum que l'on avait dit...

**M. LECHAT** : On réduit l'exposition aux risques, c'est-à-dire restriction à la prescription hospitalière initiale et restriction d'indications. Simultanément, on lance une réévaluation du bénéfice / risque sur la dernière indication qui reste, sur le traitement des brûlures. Ça, on le fait, en priorité, dans le programme de révision bénéfice / risque, à la suite de cette commission d'AMM.

**M. GIROUD** : On pourrait également se poser la question de savoir : est-ce que ce produit est utilisé ailleurs qu'en France ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : La réponse est oui.

**M. GIROUD** : Il y a combien de pays ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je ne peux pas vous dire exactement. Dans tous les cas, dans toutes les bibliographies et les références, je sais qu'il y a une reconnaissance mutuelle dans laquelle nous ne sommes pas.

Il y a le Danemark qui a une procédure de reconnaissance mutuelle, où un rapport a été fait - la Hollande ou le Danemark, je ne pourrai vous le préciser - qui utilise ce produit. Ça c'est sûr. Il y a d'autres pays. A l'époque, on avait fait la recherche. Il y a quelques pays européens avec des indications dans la brûlure. Je pense que « internationalement » ce produit est utilisé selon un consensus. C'est sûr que l'on retrouve, dans la brûlure, la sulfadiazine. Les bibliographies, les AMM, on avait fait une recherche. C'est sûr que ça existe.

**M. GIROUD** : Avec de l'argent également ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui.

**Evaluateur de l'Afssaps** : La sulfadiazine argentique est présente également aux Etats-Unis en OTC et en prescription.

**M. VITTECOQ** : C'est un peu compliqué de mettre les deux questions. Finalement, c'est : « Etes-vous pour ou contre le maintien de ce que l'on avait proposé il y a deux, trois ans ? » C'est ça la question.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Qu'est-ce que l'on a proposé il y a trois ans ?

**Mme BONGRAND** : C'était liste 1, c'est ça ?

**M. VITTECOQ** : C'était liste 1. C'était prescription...

**M. RICHE** : Non, ça veut bien dire ce que ça veut dire. En attendant une réévaluation de certaines questions dans le meilleur délai, c'est important. Ça fait tout de même un quart d'heure que l'on en parle.

**M. VITTECOQ** : S'il y en a qui veulent voter oui à la première... contre la première et pour la deuxième, j'ose espérer, vous allez voter. D'accord.

**M. BEDANE** : Quelle est la question ?

**M. VITTECOQ** : Question un, question deux. Sur le même bulletin, on peut faire question un et question deux.

**M. BEDANE** : Je crois que les deux questions sont liées. Les brûlures graves vont à l'hôpital de toute manière. Elles sont prises en charge là-bas. Il faut que l'on arrête vraiment d'avoir de la Flammazine utilisée n'importe comment, dans des indications dermatologiques inappropriées. C'est-ce que nous souhaitons, nous, au niveau du groupe de travail dermatologie.

**M. VITTECOQ** : D'accord. OK. Il n'y a qu'une seule question, pour lequel c'est lié. Allez-vous voter ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je lis la question pour qu'elle soit dans le verbatim : « Etes-vous pour ou contre la restriction des indications au seul traitement des brûlures graves, en attendant une réévaluation de cette indication dans les meilleurs délais, et la restriction immédiate des conditions de prescription et de délivrance en prescription initiale hospitalière ? »

**M. VITTECOQ** : Oui, restriction immédiate, c'est important ça.

Résultats des votes : *POUR à l'unanimité des membres présents*

**M. VITTECOQ** : La suite, c'est l'ophtalmologie ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il faudrait que M. ROUVEIX sorte.

#### ▪ **Médicaments de dermatologie**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il y a juste deux petits produits en dermatologie.

On a une demande de modification d'information de la rubrique contre-indications, mises en garde, précaution d'emploi pour Efudix 5% crème, des laboratoires Meda Pharma, pour les trois formes pharmaceutiques à base de 5-FU.

Cette demande a été justifiée suite à des recommandations des autorités allemandes qui ont été émises, notamment, suite à l'observation d'interaction avec de la brividine 5-FU où il est apparu qu'il y a eu une inhibition de la DihydroPyridine Déhydrogénase (DPD) qui intervient dans le métabolisme du 5-FU. Il y a eu des cas rapportés avec la spécialité : huit cas d'effets indésirables, dont certains fatals, dus à une possibilité de toxicité systémique avec la forme topique. Il y avait cinq cas confirmés, dont trois cas patients.

La symptomatologie révèle des atteintes hématologiques, quatre fois, des irritations digestives, des signes hémorragiques, des atteintes cutanées et des signes infectieux. Ça a été vu par le CRPV de Brest. On a contre-indiqué l'utilisation de la fluorouracil lorsqu'il y a un déficit connu en DPD. On a rajouté un certain nombre d'effets indésirables qui ont été observés en cas de passage systémique important du 5-FU, notamment, des infections hématologiques du système lymphatique avec pancytopenie, neutropénie, thrombocytopenie, des diarrhées hémorragiques.

Le deuxième dossier, c'est un générique de la povidone, de la Bétadine, c'est la povidone iodée Mylan 10% solution pour application cutanée où l'on a mis un certain nombre d'effets indésirables et une mise à jour par rapport au princeps, notamment, en rajoutant des effets indésirables tels que, exceptionnellement : des réactions d'hypersensibilité, urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde ont été décrits avec la forme des produits contenant de la povidone. En cas d'applications sur de larges surfaces et chez les grands brûlés, les effets systémiques ont été observés : troubles de la fonction rénale avec acidose métabolique.

**M. REVEILLAUD** : A propos de la povidone, page 168, dans les propriétés pharmacodynamiques 5.1 : c'est intéressant de voir que ce produit est bactéricide en moins de cinq minutes. D'autres produits comme la Bétadine 350 en compresses imprégnées est aussi bactéricide en moins de cinq minutes. Il faut trouver la Bétadine dermique à 10% qui est létale, sur les *Candida albican*, en moins d'une minute. Dans la Bétadine alcoolique, on ne parle plus d'efficacité mais on parle d'une décroissance, encore importante, du nombre des germes sur la peau au temps de trois heures. Bref, aucun produit ne parle de l'efficacité à long terme de ce produit.

On a tous l'expérience d'avoir été badigeonnés à six heures du matin, en préopératoire, pour préparer le champ opératoire et de ne passer sur la table d'opération qu'à six heures du soir. Combien de temps l'effet dure-t-il ? Effectivement, on dit que c'est efficace à une minute, à cinq minutes. Combien de temps ça dure ? J'ai posé la question à un chirurgien pour avoir vécu cette expérience personnellement l'été dernier. Ni les infirmiers, ni les chirurgiens n'ont répondu à cette question. Peut-être la haute assemblée pourra me le dire ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je pense qu'il faudrait voir, effectivement, la cohérence des différents RCP. Cependant, ce sont essentiellement des tests *in vitro* qui, en général, sont faits avec des antiseptiques. Il y a des normes européennes : la 1024 bactéricidie, fongicidie et après, en présence de substances interférentes. Les temps de contact sont variables. Il faudrait voir les indications en champ opératoire ou pas. Je ne pourrai pas vous répondre de manière très précise. Ça dépend de l'indication. Ça dépend des temps de contact. Il serait intéressant de vérifier. En général, c'est fait à deux minutes, cinq minutes voire même un peu plus tard. C'est en fonction des indications.

Il y a tout un *process* à faire. Il faudrait vérifier avec la Bétadine si le principe...

**M. LIARD** : A ce propos, je rebondis sur un point. Nous avons examiné, dans la préparation du champ opératoire, l'Hibiscrub, ici. Nous avons émis un sursis à statuer en attendant de réétudier ce dossier, éventuellement, par un groupe *ad hoc*. Ça fait un certain temps maintenant ; il y a un mois. C'est en cours ?

**M. VITTECOQ** : Ça va être fait. Le problème est de trouver les interlocuteurs pour faire un groupe. C'est dans le programme.

Alors, unanimité ? Bien. Merci.

**M. TRINH-DUC** : N'y a-t-il pas des compresses déjà imprégnées de sulfadiazine, par exemple, chez Urgo ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui, tout à fait. Cet aspect a été considéré. Le GTD a été sollicité par les dispositifs médicaux. On a été sollicités. Nous avons émis des avis défavorables. Cependant, comme vous le savez, les dispositifs médicaux n'évaluent pas les rapports bénéfice / risque / efficacité / sécurité mais l'utilité et la sécurité. Le GTD, dans un certain nombre de cas, dont notamment Urgotul et un deuxième produit en 2002-2003, a fait une note à la Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux (DEDIM) au regard de la discussion d'aujourd'hui, par rapport à la conclusion, pour qu'ils prennent les dispositions. Pour la sulfadiazine, la firme a soulevé cet aspect en disant : « Effectivement, au niveau des dispositifs médicaux... » Une note a été faite à la DEDIM qui prendra des dispositions suite à la discussion d'aujourd'hui. Donc, ils sont au courant.

**M. VITTECOQ** : C'est un peu confus. En regardant le *Vidal* (c'est tout de même le *Vidal* de 2011) qui est censé être informé, pour le Flammacérium, c'est liste 1, réservé à usage hospitalier...

**Evaluateur de l'Afssaps** : Ça je peux vous répondre puisqu'il l'a toujours été le Flammacérium. C'est une association - comme on l'a dit - de la sulfadiazine et du cérium. La réévaluation bénéfice / risque n'a concerné - ça a été clairement dit dans toutes les évaluations - que la Flammazine. Flammacérium et Brulicérium n'ont fait l'objet des modifications qu'au niveau des rubriques grossesse allaitement, qui sont liées à un principe actif.

**M. VITTECOQ** : La Flammazine, dans le *Vidal* 2011, est en liste 1.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le *Vidal*, ce n'est pas nous. C'est la firme qui communique les données au *Vidal*. Ce n'est pas l'Afssaps qui communique les données au *Vidal*.

**M. GIROUD** : Les données viennent tout de même de l'Afssaps.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Elles viennent de l'Afssaps. A mon avis, la firme, suite au décret de 2007, de la notification de la liste 1, l'a anticipé. Officiellement, dans la base de données, par rapport aux décisions prises par les commissions d'AMM, aucune notification n'est partie. Ce qui est dans le *Vidal*, ce n'est pas sur la base des données officielles de l'AMM et de l'autorisation de mise sur le marché.

**M. GIROUD** : C'est-à-dire que sur la base de l'Afssaps, c'est sur liste 1 ou non ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est sur la base du décret qui a été...

**M. GIROUD** : Je repose la question, est-ce que sur le RCP de l'Agence... Vous me parlez toujours des RCP. Ça n'a rien à voir.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui, tout à fait. Aucun RCP définitif n'a été notifié, compte tenu du *process*. A chaque fois qu'une firme conteste, nous sommes obligés d'en rediscuter au GTD et repassage en Commission d'AMM. On ne peut pas nous, en partant - ils contestent - on leur dit : « Non, vous n'êtes pas d'accord. On vous notifie définitivement ». Rien n'est sorti.

C'est purement administratif. C'est ce que je vous explique.

**M. VITTECOQ** : Ce que je demande, c'est qu'à la prochaine commission d'AMM, on puisse avoir un état très précis de la situation actuelle. Qu'est-ce qui s'est passé et qu'est-ce qui va se passer ?

**M. GIROUD** : On ne peut pas avoir une projection du RCP de l'Agence ? A quoi sert cet instrument, sinon ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il faut la connexion avec le serveur, c'est tout.

**M. VITTECOQ** : Oui, c'est un problème de connexion avec le serveur, c'est tout.

- **Médicaments de pneumologie, ORL et ophtalmologie**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il s'agit de Betagan. C'est une suite de demande de modification de l'information. Bétagan est un collyre bétabloquant à base de chlorhydrate de lévobunolol. Un certain nombre de modifications avaient été demandées par la firme, notamment pour aménager la posologie, car le dosage le plus faible n'était plus sur le marché. Nous avons eu - c'est un deuxième tour - des discussions sur la structure du RCP. En effet, la structure du RCP était encore ancienne—et incluait des contre-indications absolues et relatives. C'est donc une question administrative de restructuration du RCP.

Par ailleurs – pour information - au niveau européen, il y a eu approbation d'un RCP standard pour les "bétabloquants oculaires" qui a porté sur les rubriques de sécurité. On va donc être amené à revoir tous les bétabloquants. Pour l'instant, on est en train de revoir tous ceux qui sont européens. Tous les RCP nationaux devront être revus aussi pour être harmonisés avec ce RCP standard.

**M. VITTECOQ** : OK. Bien. Pas de commentaires ?

- **Médicaments de nutrition et hépato-gastroentérologie**

**M. DE KORWIN** : Page 821.

Esoméprazole est une nouvelle demande d'AMM avec une nouvelle formulation. Il s'agit de tous ces ésoméprazoles qui ne sont pas comme le médicament de référence Inexium, des comprimés gastro-résistants, mais des gélules gastro-résistantes.

Il faut signaler que les études qui nous sont proposées, de pharmacocinétique, sont strictement identiques à celles qui ont été déposées au cours d'une procédure européenne enregistrée en décentralisé.

On nous propose un certain nombre d'essais (quatre essais) d'étude de pharmacocinétique pour la forme 20 et la forme 40 mg : des études en *cross over*, en dose unique ou en dose répétée. Toutes ces études ont des schémas et des populations conformes à la réglementation et donnent des résultats satisfaisants en termes de bioéquivalence avec, toujours, l'intervalle 80-125%.

Le problème qui se pose est que vous savez que l'ésoméprazole, c'est l'énantiomère S de l'oméprazole ; que l'oméprazole est un mélange racémique des deux énantiomères et que les méthodes de dosage répondent en oméprazole. Donc, il y a une question de principe qui est soulevée, concernant la stéréosélectivité des méthodes et ceux que l'on dose. Est-ce que l'on dose, effectivement, de l'ésoméprazole par rapport, aussi, à la qualité du produit ? Cela n'est pas clair dans le document. Il est demandé, à la firme, de préciser le type de méthode utilisé et la capacité de doser l'isomère S de l'oméprazole. C'est l'avis du GTNHG.

C'est la même remarque qui a été faite à l'Europe.

**M. VITTECOQ** : Pas de commentaires ? Non.

**M. DE KORWIN** : L'Imurel, que tout le monde connaît, l'azathioprine, un immunosuppresseur : là, le GTNHG a été sollicité pour une DMI qui concerne l'indication dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), maladie de Crohn et RectoColite Hémorragique (RCH). Il fallait se positionner par rapport à ce qui est proposé, au toilettage qui est fait dans le 4.1 et le 4.2. Le GTNHG a accepté, grosso modo, ce qui a été fait, sauf en ce qui concerne des précisions concernant l'indication et la posologie. Nous avons considéré que la remarque « où chez les patients dont la maladie est réfractaire aux autres traitements de première intention standard » était redondante. Il suffisait, finalement, de se limiter aux patients chez qui une corticothérapie est nécessaire. En effet, sur un plan du principe de traitement, les patients qui sont non répondeurs aux autres traitements, de toute façon, sont des cortico-requérants. Ce n'était pas la peine de le noter.

D'autre part, il y a maintenant des recommandations, à la fois françaises, sur la RCH, en 2004 et européennes, par les *guidelines* Expansion des Centres d'Hémodialyse de l'Ouest (ECHO) concernant la

maladie de Crohn. Il y a un consensus, au sujet de la posologie, qui est de 2 à 2,5 mg/kg. Il a été demandé de préciser cela dans le paragraphe qui suit.

Il y a également une remarque concernant le délai d'apparition. Il est admis qu'en cas d'absence des réponses cliniques au bout de six mois, il n'y a pas nécessité de poursuivre le traitement. Par contre, il est également important de préciser - comme c'est le cas dans les autres indications de cet immunosuppresseur - que le délai de réponse peut être long (de deux à trois mois). On a fait une phrase plus courte qui est : « la dose recommandée 2 à 2,5 mg/kg/jour ; le délai d'apparition de la réponse clinique est en moyenne de deux à trois mois mais peut aller jusqu'à six mois ». Ce qui veut dire que l'on est en droit de prolonger le traitement jusqu'à six mois, avant de l'arrêter pour inefficacité.

**M. VITTECOQ** : Vous faites référence à des recommandations françaises ou européennes dans les maladies de Crohn ? Sont-elles assez consensuelles de façon générale ?

**M. DE KORWIN** : C'était consensuel dans le groupe où nous avons un panel d'experts sur le sujet. Ça n'a pas prêté à discussion.

**M. VITTECOQ** : C'est-à-dire les recommandations françaises par rapport aux européens, c'est...

**M. DE KORWIN** : Les recommandations françaises, ce n'est que dans les RCH. Les recommandations européennes, c'est dans la maladie de Crohn, essentiellement. Il n'y a pas de contradiction entre ce que l'on dit dans la RCH, en France, et ce qui est dit dans le groupe ECHO.

**M. VITTECOQ** : Commentaires ?

- **Médicaments de neurologie, psychiatrie, anesthésie et antalgie**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oxycaps, il s'agit, au départ, d'une demande initiale hybride pour une formulation d'oxycodone LP en gélule, pour laquelle la firme avait déposé des études de bioéquivalence et des données bibliographiques. Les études de bioéquivalence ne démontrant pas la bioéquivalence avec notre produit référent, nous avons émis un refus. La firme a déposé un recours gracieux, faisant état d'un avis scientifique donné par l'European Medicines Agency (EMA) pour une autre formulation d'oxycodone qui était un comprimé et d'une nouvelle étude de bioéquivalence, mais dont le rapport n'est pas encore disponible.

Nous maintenons notre projet de rejet, dans la mesure où l'avis scientifique rendu par l'EMA a été versé dans le cadre de l'examen de comprimé et non pas d'une gélule et que l'on n'a aucun lien entre le comprimé et la gélule qui nous est proposée. De toute façon, l'Afssaps n'étant pas partie prenante de cet avis scientifique, nous n'avons – c'est une procédure nationale – aucune raison de le suivre.

La deuxième raison est la démonstration d'efficacité de la tolérance fournie dans la revue bibliographique et basée sur des études publiées (testant principalement la spécialité commercialisée) par Purdue aux Etats-Unis qui n'est pas notre spécialité de référence et qui, en tout cas, n'est pas la spécialité pour laquelle l'AMM est demandée. Dans la mesure où l'on n'a pas de bioéquivalence avec la spécialité de référence et pas de données propres pour la formule demandée, nous rejetons, de nouveau, cette demande d'AMM.

**M. VITTECOQ** : Pas de commentaires ? OK.

- **Médicaments de rhumatologie et antalgie**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Kétoprofène Medisol. Il s'agit d'une nouvelle demande d'AMM pour du kétoprofène injectable. C'est une demande que l'on appelle hybride, puisque c'est une forme galénique différente de la spécialité princeps, qui est Profenid 100 mg, poudre pour solution injectable. Au niveau clinique, c'est un avis favorable s'agissant d'une décalcomanie du RCP de Profenid. Par contre, je crois savoir que pour le pharmaceutique, c'est une mesure d'instruction.

**M. VITTECOQ** : Les différences entre un copié-collé et une décalcomanie, c'est pareil ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est à peu près la même chose, oui.

**M. VITTECOQ** : Merci. S'il n'y a pas d'autre commentaire, on va dire que c'est approuvé.

- **Médicaments de prescription médicale facultative**

**M. LIARD** : Premier dossier qui est Flector tissugel héparine : nous avons déjà vu ce dossier en 2009, où nous avons, d'ailleurs, été assez surpris de l'efficacité de l'apport de l'héparine localement sur le traitement de la douleur dans les entorses de la cheville. Nous avons demandé, à ce moment-là, en 2009, une analyse

poolée, une méta-analyse de tous les essais qui avaient été réalisés avec ce produit, de façon à mieux évaluer l'importance de l'apport de l'héparine. Retenez la date, c'est assez important, c'était en 2009.

Nous avons accordé l'AMM avec l'indication traitement local symptomatique des entorses bénignes de la cheville. La firme revient, maintenant, en demandant un élargissement de l'indication et en demandant le traitement symptomatique de la douleur liée à un ou des traumatismes, avec épanchement et/ou tuméfaction tels qu'entorse et contusion musculaire. Elle amène, là, un dossier avec un nouvel essai thérapeutique double aveugle, trois bras, comparant Flector tissugel héparine avec Flector tissugel sans héparine et au placebo.

On a été tout à fait satisfait de voir l'importance de l'effet sur la douleur dans les tuméfactions et contusions des membres inférieurs et supérieurs. C'est une évaluation de la douleur sur une échelle visuelle analogique, une automesure, par les patients, sur un carnet d'évaluation. Dès J2, la différence est significative en faveur du produit. Les trois courbes se maintiennent de façon parallèle, la différence demeurant significative jusqu'à J14, toujours dans les mêmes proportions avec une différence significative.

**M. VITTECOQ** : Combien de malades dans l'essai ?

**M. LIARD** : C'est une des questions que l'on va poser, non pas d'ailleurs sur la quantité mais sur le fait qu'il y a 330 patients en tout. Une des questions que l'on va poser c'est qu'il a été inclus, au total, 355 de ces patients-là.

On est satisfait de l'importance et de l'apport de l'héparine, notamment sur la douleur des contusions musculaires. Cependant, on a quelques questions à poser, tout de même, à la firme. Le dernier patient inclus dans cet essai thérapeutique l'a été en 2007. Or, nous avons demandé, en 2009, que l'on nous donne une analyse poolée de tous les résultats concernant ce produit-là. On voudrait bien savoir pourquoi l'on ne nous a pas fourni, à cette époque-là, des données sur cet essai thérapeutique, le dernier patient ayant été inclus en 2007.

Les questions suivantes que l'on souhaite poser à la firme sont page 1066 du document. Il y en a onze en tout qui portent essentiellement sur l'analyse de cet essai. Le laboratoire devra expliquer pourquoi les inclusions continuent jusqu'à 355 patients, alors que le nombre de sujets était fixé à 330. On souhaite avoir une analyse sur les 330 premiers patients inclus en Intention To Treat (ITT) et en per protocole. C'est-à-dire, savoir si, éventuellement, les derniers n'ont pas pu tirer des résultats dans un sens ou dans l'autre. Pourquoi le 356<sup>ème</sup> patient a été exclu de l'analyse ? On discutait éventuellement les implications. On voudrait avoir les résultats de la comparaison des deux groupes en fonction, aussi, de l'application de glace qui était autorisée dans les trois premiers jours de la contusion. Il y a également un certain nombre d'autres questions.

Ces résultats nous semblent intéressants, tout de même, objectivement étonnants sur la persistance de cet effet-là. Le groupe a souhaité, si vous l'acceptez, que soit diligentée une inspection sur cet essai. Ce serait le seul essai qui ouvrirait la voie à une nouvelle indication pour ce traitement-là. Quoi qu'il en soit, si nous acceptons l'indication, ce ne serait pas forcément celle proposée par le laboratoire qui, actuellement, à un traitement local symptomatique des entorses bénignes de la cheville, auquel on souhaiterait simplement ajouter, si on l'acceptait : à la fois traitement local symptomatique des entorses bénignes de la cheville et traitement de la douleur liée à une contusion musculaire des membres supérieurs ou inférieurs avec hématome de moins de 72 heures, c'est-à-dire qui correspond à ce qui est fourni dans cet essai thérapeutique.

**M. BERGMANN** : En gros, c'est une très belle étude, trop belle pour que l'on y croit complètement. Donc, on n'y croit pas. Il y a une suspicion, un peu, de principe. J'ai regardé cette étude. J'ai regardé vos onze remarques. Il est vrai que lorsque l'on regarde l'étude, elle est méthodologiquement belle, trop belle pour être vraie ? Cependant, lorsque j'avais lu ça, je m'étais posé la question d'une inspection. Par la suite, j'ai vu qu'effectivement, c'était une question que vous avez soulevée. Je crois qu'il faut être logique.

Il faut aller jusqu'au bout du raisonnement : soit on demande une inspection parce que l'on n'y croit pas. A ce moment-là, on n'a pas besoin de poser toutes ces questions. Le poids du 356<sup>ème</sup> patient dans la différence ou même le poids des patients entre 330 et 355, pour une étude faite en ville - on sait très bien que dans ces études-là, le jour où l'on dit : « Stop, il y a des malades... » Le jour où l'on pense que l'on est à 330 malades, il y en a d'autres qui sont inclus. Il y a un retard à l'extinction de l'essai. C'est peut-être ça qui a expliqué les 25 malades en trop. Par contre, lorsque l'on voit la différence avec un p à 0,001 avec un delta sur le critère principal qui est de 5 dans le groupe placebo, 11 dans le groupe traité sans héparine et 19 dans le groupe traité avec héparine, ce ne sont pas ces 25 malades-là qui vont faire changer la différence.

De poser ces petites questions auxquelles ils pourraient répondre très facilement et qui, probablement, n'induiront pas de modification des résultats ; soit on demande une inspection parce que l'on y croit pas (on inspecte tout du début à la fin, à ce moment-là, les questions n'ont plus lieu d'être). Soit on pose ces petites

questions et, tacitement, ils vont y répondre parce qu'elles ne sont pas très compliquées à résoudre. A ce moment-là, on dira oui. Pour moi, c'est inspection ou pas inspection.

**M. LIEVRE** : Je suis entièrement d'accord aussi d'un point de vue méthodologique. Dire : « On avait calculé un effectif à 330, on en a recruté 356 », j'allais dire, c'est normal. Il n'y a que lorsque l'on fait des randomisations centralisées par internet, par exemple, même par téléphone, que l'on peut dire : « Stop, on ne randomise plus. On vous interdit de randomiser un patient de plus parce que l'on a atteint le nombre de patients qui avait été prévu ». Pour peu que la randomisation soit organisée au niveau de chaque centre, c'est absolument impossible d'arrêter.

Je suis d'accord sur le fait qu'il faille une inspection pour aller voir s'il n'y a pas, par exemple, une rupture dans la chaîne des inclusions, s'il n'y a pas des patients qui ont été inclus puis qui ont disparus après, des choses comme ça. Là, c'est purement l'application d'une bonne méthodologie au niveau de la randomisation et de l'analyse. Il n'y a pas des patients qui ont été retirés de l'analyse, secondairement. Pourquoi ne pas avoir l'explication sur un patient qui a été retiré, qui avait fait que l'analyse n'est pas strictement ITT ? Quel que soit le résultat chez ce patient, ça ne va pas changer quoi que ce soit au résultat de l'essai.

Mais aussi, je pense que c'est peut-être un peu se déconsidérer que de demander, comme ça, une analyse à 330. Personne ne le fait. En plus, ça n'a pas de sens d'un point de vue méthodologique. Honnêtement, je ne crois pas qu'il fallait le faire.

**M. LIARD** : Tout à fait. Nous avons posé ces questions-là parce que nous ne savons pas si l'inspection va être diligentée ou pas. Ça veut dire, on a ces questions à poser. Je suis tout à fait d'accord pour que l'on édulcore, peut-être un peu, un certain nombre de choses. Ces questions-là peuvent être remaniées dans le sens que vous dites là. Je crois qu'en effet, ce n'est pas un patient qui va faire basculer les choses. Ce n'est pas inintéressant, tout de même, de savoir s'il n'y a pas un effet centre, si les 20 derniers... Ou est-ce qu'ils ont été inclus ou pas. On peut, sans doute, avoir ces réponses-là. Elles ne sont pas difficiles à apporter.

**M. LIEVRE** : Tout ça est déviation de l'effet centre. D'accord. Ça, c'est tout à fait légitime. Les derniers, ce ne sont pas les derniers dans un centre. C'est un patient dans un centre. C'est le dernier d'un centre. C'est les deux derniers d'un autre... voilà, comme c'est réparti.

**M. ROUVEIX** : Je boude un peu parce que tout ça est extrêmement intéressant et hautement scientifique. Pour un emplâtre, pour une entorse - je rêve un peu là - qu'est-ce que c'est ? Ils ont l'indication entorse. Ils redemandent entorse avec quelques modifications. On va faire une inspection. Il y a d'autres problèmes de santé plus importants.

**M. VITTECOQ** : C'est la forme héparinée qui est la nouveauté.

**M. LIARD** : Il y a peut-être des problèmes plus importants. Par contre, il y a aussi une question de rigueur de principe de nos analyses. Je veux bien concevoir que si l'on traite, là, une pathologie, somme tout à fait bénigne... On est rigoureux ou on ne l'est pas. Si l'on est rigoureux, on l'est pour tout. Je crois que l'on doit l'être également là-dessus. Qui plus est, je crois que la firme souhaite aller à l'Europe avec ce dossier-là et la France comme pays rapporteur. On se doit, dans l'intérêt de la firme et de nous-mêmes, d'avoir une certitude sur les éléments avec lesquels on va défendre ce dossier au niveau européen.

**M. VITTECOQ** : Il y a une perspective de reconnaissance mutuelle. Ceci étant, l'étude est faite en Allemagne et en République tchèque. Donc, l'inspection va être là-bas.

**M. LIEVRE** : M. LIARD, si vous voulez avoir une idée de la qualité de l'étude - ce qui vous intéresse, c'est la qualité de réalisation - à ce moment-là, il faut poser des questions concernant le contrôle de qualité qui a été mis en place au cours de l'étude. On peut espérer qu'il y a des visites de contrôle de qualité sur site. A ce moment-là, il vous faut les comptes rendus de ces visites sur site. Là, vous allez avoir une idée de la qualité. Sur le plan statistique de l'analyse, demandez le plan d'analyse statistique et assurez-vous des dates du plan, de rédaction du plan d'analyse statistique, par rapport à la date de levée d'insu. Etait-ce en insu ?

**M. VITTECOQ** : Flector héparine a l'AMM existante.

**M. LIEVRE** : Voilà, des AMM existantes.

**M. LIARD** : Il a son AMM. C'est une extension d'indication.

**M. VITTECOQ** : Ce n'est qu'une extension d'indication. Ce n'est pas un nouveau principe...

**M. MASSON** : La mauvaise nouvelle sur cette courbe, en dehors du fait qu'il n'y a pas les indices de crédibilité, c'est que le diclofénac seul ne se démarque pas beaucoup du groupe placebo, finalement. La courbe avec l'héparine plus le diclofénac, c'est un petit peu mieux. La question est : est-ce qu'il y a un danger à rajouter l'héparine pour les patients en termes de tolérance ? Sinon le diclofénac, donc, Flector tissugel est déjà accepté, par ailleurs.

**M. LECHAT :** Le problème est : est-ce ça vaut le coup d'aller inspecter cet essai pour cette extension d'indication, sachant que les moyens de l'inspection sont quand même limités ? C'est vrai. Ça veut dire, c'est autant d'inspecteurs qui n'iront pas inspecter les sujets plus importants pendant ce temps-là. C'est vraiment le rouleau compresseur là, pour écraser une mouche.

**M. LIARD :** Je comprends très bien que la décision appartient à cette Commission. On vous soumet la réflexion que l'on a eue dans le groupe. Assez clairement, on trouve ça... Pour avoir réalisé quelques essais de ce type, personnellement, je sais bien que... que l'on ait le maintien, à partir de J9, J10, d'une courbe toute aussi parallèle, alors que l'on arrive dans des niveaux où les patients en auto-évaluation, comme ça, peuvent difficilement faire une différence, ça apparaît tout de même étonnant, honnêtement. On a généralement un resserrement de la courbe vers la fin, même si l'on a, au départ, un effet. Ça nous a étonnés.

Si l'on prend les critères secondaires - je ne rentre pas dans les détails de l'essai - le critère principal était l'auto-évaluation pour le patient. Si l'on prend les critères secondaires, il y avait également une évaluation, par les médecins, à J8 et J14. Sur ce critère-là, ça ne sort pas. C'est-à-dire, il n'y a pas de différence significative entre les deux. Il n'y a pas de différence sur le recours au produit antalgique qui pouvait être utilisé, par ailleurs. On a cette différence sur le critère principal qui est une belle différence. On a de quoi être content, c'est vrai. Peut-être qu'une inspection sur site... Je ne suis pas compétent en matière d'inspection. Simplement, les questions qui ont été posées par M. LIEVRE, c'est-à-dire : « Est-ce qu'il y a eu de l'assurance qualité qui a été faite sur cet essai ? Est-ce que l'on peut en avoir les comptes rendus et savoir comment ça a été fait ? » peut-être ces simples éléments peuvent-ils être demandés par l'instruction.

**M. LECHAT :** C'est peut-être comme ça qu'il faut procéder. C'est voir avec les inspecteurs quelle serait la « procédure allégée » pour tester quelques éléments clés, sans passer forcément...

**M. LIARD :** Tout à fait, sans forcément avoir une procédure sur site qui soit très lourde. Il y a peut-être des éléments qui peuvent être demandés - je ne connais pas si cette procédure-là est possible ; si elle l'est - des éléments qui peuvent nous porter des assurances sur la qualité de l'essai.

**M. BERGMANN :** Si c'est une étude qui a été faite sur Case Report Form (CRF) papier et non pas électronique, il suffit de regarder 40, 50 dossiers et voir comment les données brutes des dossiers ont été retranscrites dans le *data management*. Assez vite, on voit l'existence, la réalité des malades et la fiabilité du recueil de données, sans être obligé d'aller dans les sites, avoir le thermomètre de la pharmacie.

**M. VITTECOQ :** OK. De toute façon, c'est une mesure d'instruction avec les différentes questions qui sont posées.

**M. REVEILLAUD :** Je rappelle, c'était une extension d'indication. Nous avons freiné des quatre fers, dans le groupe, pour stipuler que c'était uniquement dans les membres inférieurs et supérieurs. Au départ, il demandait, tout venant, des contusions, épanchement partout, aussi bien chez le boxeur, chez la femme battue. L'autre question c'était quid du Flector sans héparine. On voit se glisser, discrètement, la supériorité théorique du Flector hépariné. Le Flector simple disparaîtrait.

**M. LIARD :** Le Berocca a été mis dans notre groupe. Ça, c'est du pharmaceutique.

C'est page 1072, pour l'avis du groupe pharmaceutique du 9 février qui était une mesure d'instruction... Non, pas d'élément.

Dernière chose : l'Eludril 0,2% sans alcool. C'est une demande d'AMM en extension de gamme. Il existe, actuellement, l'Eludril en collutoire et l'Eludril en solution pour bain de bouche. On avait émis, en 2010, une mesure d'instruction en posant un certain nombre de questions. Les réponses apportées sont satisfaisantes. On vous propose un avis favorable pour l'Eludril sans alcool, c'est-à-dire, la suppression de l'alcool dans cette solution pour bain de bouche.

Rennie glacial sans sucre, c'est pareil. C'est une demande d'AMM et de passage devant le comptoir pour une nouvelle forme pharmaceutique.

**Mme GAYOT :** Pour un nouvel arôme.

**M. LIARD :** Pour un nouvel arôme et qui est une nouvelle forme pharmaceutique avec ce nouvel arôme. On avait également prononcé une mesure d'instruction parce que l'on voulait une actualisation du dossier, notamment sur les éventuels effets secondaires. La firme nous a répondu. On vous propose un avis favorable.

**M. DE KORWIN :** Ça s'appelle glacial parce que c'est pour traiter le cuisant. C'est ça, si j'ai bien compris ?

**M. REVEILLAUD** : On s'était posé la question, qu'est-ce que c'est ce glacial affiché à la menthe. Il existe une menthe glaciale évidemment. C'est une plante exotique. Elle s'appelle du nom de savant de la tanaïsie. Ça existe. Si vous voulez une infusion, vous pouvez avoir une menthe glaciale chaude.

▪ **Médicaments anti-infectieux**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le Sporanox, c'était une succession de différentes DMI, notamment pour actualiser les interactions médicamenteuses, ensuite, pour s'aligner aux conclusions du *Periodic Safety Update Report (PSUR) work sharing group*. Le problème est l'ajout, en rubrique 5.1, de la méthode d'établissement des concentrations critiques. On fait une mesure d'instruction pour que le laboratoire nous réponde sur la méthode la plus adéquate pour déterminer ces *breakpoints*.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le Rovalcyte, c'est une procédure de reconnaissance mutuelle avec les Pays-Bas comme pays rapporteur. Il y a eu plusieurs variations, en même temps, que l'on a traitées dans le même ordre du jour. La première visait à inclure des données pédiatriques dans le RCP mais pas en 4.1 puisque les données cinétiques - les quatre études de cinétique - n'étaient pas assez robustes pour donner une indication pleine et entière. On a rajouté des mentions en 4.2 et 4.8 pour les effets indésirables, 5.1 et 5.2 pour décrire les éléments pharmacologiques et cinétiques de ces études, chez l'enfant. Les trois autres variations concernaient les tests de lisibilité et les mises à jour de la rubrique 4.8, qu'elles soient en adéquation avec les différentes formes comprimés pelliculés et poudre pour solution buvable.

Ça a eu un avis favorable à l'Europe. Là, il s'agissait de valider au niveau national.

**M. BERGMANN** : J'ai un souci : Tadim.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le Tadim, c'est une nouvelle solution pour inhalation, en nébulisation, de la substance...

**M. VITTECOQ** : C'est de la tobramycine ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Non, c'est de la colistine, page 960. Il s'agit d'un dossier bibliographique, sur la base d'un *well established use*, pour de la colistine en nébulisation. Nous avons demandé des données comparatives avec les autres nébuliseurs qui sont aujourd'hui disponibles et utilisés en France. En effet, la firme revendiquait une utilisation avec tout nébuliseur. Nous voulions des précisions. C'est pour cela que l'on a un peu retardé notre AMM par rapport à la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle.

Aujourd'hui, pour rappeler, c'est un positionnement dans le traitement des infections respiratoires à pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*), chez les mucoviscidosiques.

Aujourd'hui, nous avons, en Colimycine, une AMM nationale. Depuis quelques jours, on peut le voir sur le site de l'EMA, il y a une Colimycine en poudre sèche qui a également son AMM dans la prise en charge des infections respiratoires à pyocyanique, chez le mucoviscidosiques à partir de 6 ans.

Il y a également la tobramycine, Tobi en solution et Tobi podhaler en poudre sèche.

Il y a l'aztreonam lysine, en nébulisation également, c'est le Cayston. Ça vient compléter l'arsenal, aujourd'hui, dans cette indication.

**M. VITTECOQ** : Ce n'est pas compliqué. C'est bien, au contraire, qu'il y en ait plus. Cependant, il y a tout de même une erreur. Page 960 : principe actif, il y a marqué tobramycine. On décline la Colimycine. Donc, c'est...

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui pardon, je vais rectifier.

**M. ROUVEIX** : Je voulais, effectivement, faire cette même remarque. Ce n'est pas très grave. En revanche, je vois bien que c'est une reconnaissance mutuelle. En général, on était assez exigeant pour ces administrations d'antibiotique en nébulisation. Là, je vois que ça repose sur un dossier bibliographique. Il est vrai, vous avez demandé des données comparatives. Il s'agit de quoi comme données comparatives ? Ce sont des données chez l'Homme, chez le patient ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui, tout à fait. On a fait comparer les nébulisations au niveau du débit du...

**Mme GAYOT** : C'est *in vitro*, non ? ! Ce sont des analyses granulométriques...

**M. ROUVEIX** : Je me souviens que l'on avait eu, pour les prédécesseurs, le Tobi. Ensuite, je crois, le premier, à base de Colimycine, on avait demandé des études comparatives, chez les enfants, qui avaient été réalisées à l'époque, si ma mémoire est bonne.

On avait eu un certain niveau de diligence. Là, je sais bien que l'on est en Europe...

**M. BERGMANN** : Je me souviens des exigences. On est en devoir de demander des différences, des études comparatives cliniques chez les enfants que si le pharmaceutique nous laisse suspecter que la granulométrie va conduire à une possible réponse différente dans le poumon. C'est pour ça que ma question était issue de la remarque que l'on avait fait le 21 mars 2010 où l'on donnait un avis favorable, sous réserve que le laboratoire s'engage à verser des données comparatives de performance du nébulisateur. C'est là où j'ai ma question : lorsque vous parlez des données comparatives, est-ce que c'est entre les nébulisateurs, pour savoir si, ce produit-là avec tous les nébulisateurs sur le marché permet d'obtenir une granulométrie de produit correcte dans le poumon ou – ce que je pensais, comme plus important cliniquement - est-ce qu'avec les nébulisats, ce Tadim donne, dans le poumon, les mêmes quantités de Colimycine que la Colimycine ?

Ceci, sans aller à des études de comparaison d'efficacité clinique mais des études de comparaison avec les autres Colimycines pour savoir s'il y a la même quantité et la même forme, la même taille de gouttelette avec Tadim qu'avec les autres Colimycines.

**Evaluateur de l'Afssaps** : En fait, c'étaient des études *in vitro* utilisant uniquement le Tadim, comparé avec différents nébuliseurs : quelles étaient la taille des particules, les données granulométriques uniquement.

**M. BERGMANN** : D'accord. C'est ce qui est dans le tableau de la page 963. C'était, en gros : « Quel que soit le nébulisateur utilisé, vous avez la même quantité de produits actifs qui arrive ». Ça ne résout pas l'autre question qui est de savoir : cette quantité est-elle pharmacologiquement de même efficacité que celle que l'on aurait avec une autre Colimycine ? Ma question est : est-ce que cette question est pertinente ? Je ne sais pas.

**M. ROUVEIX** : Je pense qu'elle l'est.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Comme il s'agit de la même substance active que les spécialités qui existent en Europe et en France, au même dosage, la question ne s'est pas posée.

**Mme GAYOT** : C'est en solution là. Il y a le même problème...

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui, exactement la même.

**Mme GAYOT** : Là, il y a tout de même un nébuliseur qui est défini. Il est vrai que les conditions de nébulisation sont extrêmement importantes, le type de nébuliseur que l'on peut utiliser, la pression et le débit. On va faire varier la quantité de principe actif qui correspond à la quantité respirable : les particules inférieures à 5 µm qui sont susceptibles d'atteindre les alvéoles pulmonaires. Là, ça a été fait avec l'appareillage.

**M. BERGMANN** : C'est tout ce que je voulais savoir. Merci.

#### ▪ Médicaments en oncologie et hématologie

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est Farmorubicine en procédure nationale. Il y avait deux DMI, une plus ancienne, une un peu plus récente qui impactaient l'ensemble des rubriques du RCP. Il y a eu un *PSUR Work sharing* en 2009, avec l'adoption d'un Core Safety profile (CSP). Pour les rubriques 4.3 à 4.9 du RCP, on a demandé à ce qu'ils se mettent en conformité par rapport à ce CSP. En revanche, pour la rubrique 4.2, c'étaient des modifications relativement majeures avec l'augmentation de la posologie moyenne, l'ajout d'une dose initiale en traitement adjuvant du cancer du sein... Ils n'avaient pas soumis de rapport d'expert.

On leur demande un rapport d'expert. On leur demande également d'actualiser les rubriques 4.1 et 4.2 pour être plus précis. Ça ne reflète pas, par exemple, le stade de cancer, le traitement adjuvant / néoadjuvant... On leur demande d'actualiser ces deux rubriques à cette occasion.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Juste le pour le Pentacarinat ?

**M. VITTECOQ** : Ce sont des modifications de pharmacovigilance. On est d'accord.

#### ▪ Homéopathie

**M. THERY** : C'est dans la réunion d'homéopathie, j'ai découvert ça. Les laboratoires Lehning veulent absolument garder la prévention de la grippe. Ils font une bibliographie. Il y a des choses intéressantes : 1870, 1934.

D'autre part, ils discutent l'avis du comité d'hygiène qui est projeté actuellement, en disant qu'ils proposent que soit écrit le L52 en question n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale, à la place de celle que nous avons initialement proposé, à savoir : « ne remplace pas les vaccins antigrippaux ».

Autrement dit, ils veulent encore la prévention des états grippaux. C'était ce qui était demandé. Je suis tout à fait d'accord pour que l'homéopathie demande le mal des transports, l'insomnie passagère... Cependant, il ne faut pas boxer au-dessus de sa catégorie. Là, il s'agit d'une maladie extrêmement grave qui peut être mortelle. Il y avait déjà l'avis du Comité national d'éthique qui demande bien que ça doit être cité en entier et non pas de façon partielle. On lit : « Recommande pour la prévention de la grippe que... »

**Evaluateur de l'Afssaps** : « Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, recommande, pour la prévention de la grippe, l'utilisation des vaccins antigrippaux et rappelle que les médicaments homéopathiques ne peuvent se substituer à ces vaccins, dans cette indication, notamment pour les personnes appartenant aux groupes pour lesquels cette vaccination est recommandée ».

**M. THERY** : Je crois que c'est suffisamment clair, quoi. On ne peut pas accepter, à mon avis tout au moins, leur demande. La prévention de la grippe, ça recommence encore cette affaire-là.

**M. VITTECOQ** : On ne l'accepte pas. C'est simple.

**M. THERY** : Il faudra, un jour d'ailleurs, que l'on discute de la thérapeutique de la grippe. Il commence tout de même à y avoir des produits comme le Tamiflu qui sont efficaces, et il y aura sans doute d'autres améliorations pour traiter la grippe. Actuellement, l'homéopathie conserve encore l'indication traitement de la grippe. Ici je ne dis rien, mais un jour ça va revenir certainement à l'ordre du jour. Mais pour ce qui est de la prévention, il ne faut tout de même pas exagérer".

**M. VITTECOQ** : Vous aurez une stratégie de dire que l'on devrait peut-être leur demander d'écrire : « L'homéopathie doit être associée au vaccin contre la grippe ». Eventuellement, les gens seraient vaccinés contre la grippe puisqu'ils prennent plus d'homéopathie que de grippe.

C'est à y réfléchir. Je crois que l'on est tous d'accord pour dire que l'on ne veut pas qu'apparaisse le... votre remarque est complètement légitime. Vous êtes tous d'accord ? Unanimité.

Bien, on peut considérer que le reste des produits à l'ordre du jour est approuvé à l'unanimité des membres présents ? Je vous remercie beaucoup.

**M. VITTECOQ** : Merci à tous et merci M. BERGMANN.

*La Commission se termine à 12 heures et 20 minutes.*

**MEMBRES PRESENTS :**

**Président :**  
M. Daniel VITTECOQ

**Vice-président :**  
M. Jean-François BERGMANN

**MEMBRES TITULAIRES**

**MEMBRES SUPPLEANTS**

M. Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Michel BIOUR

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Bertrand DIQUET

Mme Anne GAYOT

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Charles MASSON

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Jean-Michel WARNET

M. Jean BERNADOU

M. Jean-Dominique DE KORWIN

M. Bernard ROUVEIX

M. Claude THERY

M. Michel GUERBET

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Albert TRINH-DUC

**REPRESENTANTS DES ACADEMIES**

M. Jean-Paul GIROUD

M. Jean-Roger CLAUDE

M. Joël GUILLEMAIN

**PRESIDENTS DE COMMISSIONS**

Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN

### Membres de droit

Le Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant :

M. Philippe LECHAT

M. Jean GARDETTE

### REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE : ALDALIX

M. Michel ANDREJAK (pharmacologie clinique – CHU d'Amiens-Hôpital Sud)

### MEDICAMENTS DE DIABETOLOGIE, UROLOGIE ET GYNECOLOGIE

Mme Isabelle LACROIX (en conférence téléphonique) (pharmacologie – CRPV-CHU de Toulouse)