

Commission d'AMM du 12 juillet 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 8 heures et 45 minutes.

Evaluateur de l'ANSM : Le quorum est atteint. Pour le premier dossier qui est la réévaluation du bénéfice / risque des spécialités à base de diacérhéine, M. MAINCENT et M. BERNADOU s'apprêtent à sortir de la salle.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission numéro 522 du 28 juin 2012**

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des commentaires sur le procès-verbal ? Pas de commentaire. Il est approuvé.

- **Réévaluation du bénéfice / risque à base de diacérhéine**

Evaluateur de l'ANSM : Je vais vous présenter la réévaluation du rapport bénéfice / risque 2012 de la spécialité Art 50 mg en gélule des laboratoires Negma-Lerads. Ce travail est le résultat d'une évaluation conjointe faite par un évaluateur de l'ANSM, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) et moi-même.

Le principe actif d'Art 50 est la diacérhéine qui est un dérivé diacétylé de la rhéine qui est le métabolite actif, anthraquinone substituée obtenue par hémisynthèse. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 1994.

L'indication actuelle qui a été remaniée (en 2007) est le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de hanche et de genou. Il est prescrit à la posologie de 100 mg (deux gélules) et est commercialisé dans plusieurs Etats membres de la communauté européenne (dont le Portugal, l'Espagne et l'Italie), mais également en Israël et au Maroc.

La diacérhéine appartient à la classe des AntiArthrosiques d'Action Lente (AASAL) dont font partie les chondroïtines sulfates (Structum, Chondrosulf), les insaponifiables de soja et d'avocat (Piasclédine) et les différentes glucosamines.

Les traitements de l'arthrose, on a d'abord les traitements pharmacologiques :

- les antiarthrosiques d'action lente en premier lieu,
- les antalgiques simples de type paracétamol,
- les traitements conventionnels représentés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- les injections intra-articulaires de corticoïde, ou
- les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique.

On associe généralement au traitement pharmacologique des mesures non pharmacologiques que sont :

- les règles hygiéno-diététiques,
- la kinésithérapie,
- d'autres mesures de thérapie physique (comme la physiothérapie ou la balnéothérapie),
- les orthèses, et
- la chirurgie prothétique.

Qu'est-ce que l'on attend, en général, d'un traitement anti-arthrosique ? On se fixe quatre objectifs :

- l'amélioration des symptômes (amélioration de la douleur et de la fonction),
- la diminution de la prise d'un traitement symptomatique concomitant et notamment des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien (AINS) en raison du risque gastro-intestinal et cardiovasculaire chez les patients âgés qui sont justement la cible des traitements antiarthrosiques,
- la prévention d'une dégradation structurale, et
- la prévention du recours à la chirurgie articulaire de remplacement.

Toute cette classe des antiarthrosiques d'action lente a fait l'objet d'une première réévaluation de son bénéfice / risque en 2007. Quelles en étaient les raisons ? Essentiellement la suspicion récurrente de l'effet thérapeutique de cette classe s'explique, d'une part par le manque de rigueur de conduite, d'analyse et de publication de certains essais thérapeutiques, et d'autre part parce que certaines molécules dont la glucosamine sont considérées comme des suppléments diététiques dans certains pays de la communauté européenne.

L'autre point qui avait déclenché la réévaluation est l'enquête de pharmacovigilance confiée au CRPV de l'HEGP – je pense que Mme LILLO-LELOUET y reviendra tout à l'heure – avec un cas d'hépatite sévère, en 2004, survenu chez un patient traité par Art 50.

Les données d'efficacité de cette première réévaluation peuvent se synthétiser par la méta-analyse indépendante de la Cochrane réalisée en 2006 qui montrait une efficacité antalgique modeste en comparaison au placebo, évaluée à environ moins 5 mm en moyenne des différences pondérées sur l'échelle visuelle analogique, mais dont la pertinence clinique n'était pas certaine compte tenu de la taille extrêmement modeste de l'effet et du seuil cliniquement considéré comme pertinent qui est généralement de 10 mm.

On observe également une efficacité modeste sur la fonction évaluée par l'indice de Lequesne, avec une différence moyenne pondérée de moins 0,29 mais qui était non significative en comparaison au placebo.

Au total, on avait une taille de l'effet comparable, pour Art 50, à celui observé avec les autres membres de la même classe thérapeutique, mais bien inférieure à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui, encore une fois, représentent le traitement conventionnel de l'arthrose.

Sur le plan de la tolérance, ce que l'on peut dire, c'est qu'Art 50 a fait l'objet de trois enquêtes de pharmacovigilance (PV) : une en 1996, une en 1997 et une en 2006. La réévaluation de 2006 a confirmé les effets digestifs à type de diarrhée et de mélanose colique, des effets cutanés de nature allergique et des risques de survenue de perturbation du bilan hépatique (des hépatites cytolitiques).

La conclusion de la réévaluation de 2007 était qu'Art 50 avait une efficacité extrêmement modeste sur la douleur et la fonction dans l'arthrose des membres inférieurs, similaire à celle des autres antiarthrosiques d'action lente, mais avec un profil de tolérance plus marqué.

Le groupe rhumatologie de l'époque avait posé à la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) la question d'un bénéfice / risque insuffisant. L'avis de la Commission de l'époque a été de conclure que le bénéfice / risque restait positif. Certes, les diarrhées étaient un effet indésirable fréquent et connu pour un dérivé anthraquinonique de l'ordre de 30 à 40 %. Toutefois, il a été considéré que les données d'hépatotoxicité étaient rares au regard du volume de prescription.

Néanmoins, la Commission d'AMM a souhaité que le libellé d'indications soit modifié et que les rubriques « mise en garde » et « effets indésirables » soient complétées pour prévenir du risque d'hépatotoxicité et de déshydratation liée à la diarrhée, notamment chez les patients âgés et traités par diurétique ou par Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC).

En 2012, nous avons entamé une nouvelle réévaluation du bénéfice / risque pour Art 50 :

- le contexte est la révision systématique des AMM nationales en liste I ;
- le profil de sécurité d'Art 50 : c'est le seul de sa classe à avoir trois enquêtes de PV ;
- l'effet thérapeutique modeste, toujours, dont la pertinence clinique reste toujours douteuse ;
- un service médical rendu faible donné par l'avis de la Commission de transparence en 2008 et qui est devenu insuffisant le 4 juillet 2012, sur la base des résultats intermédiaires d'une cohorte observationnelle demandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui est la cohorte Pégase ;
- pourquoi lui et pas les autres ? Les autres sont en prescription médicale facultative.

Les données d'efficacité de 2012 : le laboratoire nous a fourni un dossier complet depuis l'origine. Par rapport à 2007, seules deux études sont considérées comme des choses nouvelles : l'étude Goupille-Valat de 2011 et la méta-analyse de Cucherat 2011, réalisée par un statisticien indépendant, néanmoins à la demande du laboratoire Negma. Ces deux données n'ont par ailleurs pas été publiées ni soumises à l'AMM jusqu'à présent.

Pour l'étude Valat, il s'agissait d'un essai de phase IV, multicentrique, randomisé, comparatif en double aveugle, contrôlé versus placebo, avec deux groupes parallèles sur une durée de douze semaines dont l'objectif était de confirmer l'efficacité de la diacérhéine sur la douleur en critère principal, mais aussi sur la fonction évaluée en tant que critère secondaire chez 477 patients atteints de gonarthrose. Les résultats étaient clairs et nets : négatifs sur la douleur et sur la fonction.

La méta-analyse de Cucherat 2011 est un peu plus intéressante. Elle comportait sept essais cliniques réalisés entre 1994 et 2011 sur un total de 1 543 patients traités pendant deux à six mois. Le critère principal était l'évaluation de l'intensité douloureuse mesurée sur l'échelle visuelle analogique de 100 mm. Les critères fonctionnels étaient l'indice de Lequesne et un autre critère composite, le *Western Ontario and MacMaster Osteoarthritis Index function (WOMAC)*.

Les résultats de cette méta-analyse montrent un effet statistiquement significatif sur la douleur qui a été évaluée dans six études. A noter néanmoins que la significativité globale observée est en réalité *drivée* par deux études uniquement.

Pour ce qui est de la fonction avec l'indice de Lequesne qui a été évalué dans trois études, on a là aussi un effet statistiquement significatif. En réalité, là aussi une seule étude est significative parmi l'ensemble. Le score composite fonctionnel est également statistiquement significatif – là, je n'ai pas mis le p mais si je me souviens bien, il est de l'ordre de 10^{-4} .

Les données de tolérance montrent un profil d'effets indésirables qui reste inchangé par rapport à 1997 avec :

- des diarrhées parfois graves,
- des cas de mélanose colique,
- des effets cutanés de nature allergique, et
- des atteintes hépatiques cytolytiques.

La conclusion de cette réévaluation en 2012, sur plan des bénéfices : efficacité modeste sur la symptomatologie de l'arthrose des membres inférieurs (douleur + fonction) dont la pertinence clinique reste douteuse compte tenu, d'une part de la taille de l'effet observé, et d'autre part de la réalité à maintenir le double insu dans les essais cliniques. En effet, il faut savoir qu'Art 50 s'accompagne d'une coloration brune ou orangée des urines. Compte tenu de l'importance des diarrhées qui sont généralement entre 30 et 40 %, on se pose des questions sur la possibilité à maintenir de double aveugle.

Art 50 n'a pas démontré ni dans les essais cliniques jusqu'à présent ni dans la cohorte Pégase un effet sur la diminution du recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Evidemment, il n'y a pas d'effet sur la dégradation articulaire et encore moins sur le recours à la chirurgie prothétique.

Le profil de risque est lui aussi inchangé avec ces trois types d'effets indésirables (digestif, cutané et hépatique).

Cette cohorte Pégase constitue finalement la seule nouveauté du dossier. Elle a été demandée en 2008 par l'HAS car elle conditionnait l'avis favorable de maintien au remboursement. Son objectif était de mesurer l'impact d'un traitement par diacérhéine et autres AASAL (Chondrosulf et Piasclédine) versus l'absence de traitement sur l'utilisation des AINS chez des patients atteints de gonarthrose ou de coxarthrose.

C'était un objectif qui paraissait assez logique puisque l'on considère que l'utilisation à long terme des AINS pourrait être délétère en raison du risque gastro-intestinal et cardiovasculaire. Ceci est d'autant plus vrai que les patients arthrosiques, du fait de leur âge avancé, sont à risque de ces deux complications. Par conséquent, on s'attend à ce que les antiarthrosiques d'action lente qui ont des propriétés pharmacologiques différentes et notamment n'ont pas ou très peu d'effets sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase démontrent un bénéfice en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Dans cette étude Pégase, 3 803 patients ont été recrutés dont 452 ont reçu une prescription diacérhéine au moins une fois pendant une durée moyenne de suivi de neuf mois. La durée moyenne d'exposition au traitement par diacérhéine était d'environ 6,3 mois.

Les résultats de l'analyse de Pégase : d'abord, il s'agit de résultats intermédiaires. De ce fait, nous ne pouvons pas tirer de conclusions extrêmement définitives pour l'instant. Néanmoins, ce que l'on observe c'est qu'environ 28 % des patients n'ont pas pris leur traitement par diacérhéine. Quand on regarde l'impact sur l'ensemble des périodes d'exposition à diacérhéine, on ne voit pas de diminution de la consommation d'AINS quand on prend un traitement par Art 50. Même l'*odds ratio* suggère une tendance à la consommation plus importante d'AINS dans le groupe traité par Art 50.

Au total, si l'on se résume pour la balance bénéfique / risque, la réévaluation de 2012 n'apporte pas d'éléments nouveaux en termes de bénéfices ou de risques :

- efficacité modeste sur la symptomatologie de l'arthrose des membres inférieurs, à savoir la douleur et la fonction,
- pertinence clinique d'un effet extrêmement douteuse compte tenu de la réalité à maintenir le double aveugle et de la taille de l'effet, et
- la diminution du recours au traitement symptomatique conventionnel tel que les AINS.

Il existe des alternatives thérapeutiques que sont les chondroïtines sulfates, les insaponifiables d'avocat et de soja et la glucosamine puisque l'on ne met pas dans la même classe les AINS.

On a une taille de l'effet Art 50 qui est comparable entre les AASAL entre eux mais inférieure aux AINS ; sans compter que le délai d'action avec Art 50 est différé (c'est-à-dire qu'il apparaît à partir de la quatrième semaine et que l'on a un délai d'action qui apparaît dès la deuxième semaine pour les AINS). Nous avons une tolérance moins bonne que celle des autres antiarthrosiques d'action lente avec gravité de certains effets indésirables (donc importants) sur des diarrhées, effets indésirables cutanés de nature allergique et atteintes hépatiques cytolytiques.

Aujourd'hui, la question qui vous est posée est la suivante : dans l'indication traitement symptomatique et effet différé de l'arthrose de hanche et du genou, considérez-vous que le rapport bénéfique / risque d'Art 50 est positif ou négatif ?

M. CARON : Qui a réalisé l'étude Pégase ?

Evaluateur de l'ANSM : Les laboratoires.

Evaluateur de l'ANSM : C'est la société de Lucien ABENHAIM (Laser), à la demande des laboratoires.

Quelques commentaires sur la question de la méta-analyse et la question de savoir si la diacérhéine a ou non un effet et si cet effet peut être estimé.

La méta-analyse, ce sont six études qui produisent un effet sur la douleur et avec une estimation de la taille de l'effet de l'ordre de 6 mm. Les résultats d'une méta-analyse ne valent qu'en fonction des études incluses. Il faut revenir aux études et se demander quel est leur potentiel de démonstration.

Il y a un premier point qu'il faut bien avoir en tête, c'est le fait que, comme l'a dit un évaluateur de l'ANSM, ce sont des études qui ont évalué la douleur (donc critère subjectif) et dans des conditions de réalisation qui doivent nous faire douter de la réalité de l'insu. En effet, avec 30 à 40 % d'effets indésirables (la coloration des urines et les diarrhées), il est parfaitement légitime de penser qu'un certain nombre des patients ont pu identifier sous quel traitement ils étaient. Il est ainsi légitime de suspecter que ça a pu modifier l'estimation de la taille de l'effet, d'autant plus – là, c'est le point important – que l'on est en face d'un critère dont l'appréciation est subjective.

Il y a un autre point qui est important à considérer dans ces études et donc, dans le résultat de la méta-analyse, c'est que dans ces études, il y avait jusqu'à plus de 35 % de données manquantes. Ça jette un doute sur la crédibilité du résultat qui, ici, est renforcée par le fait que l'imputation (étant faite par la méthode *Last Observation Carried Forward* (LOCF)) a eu tendance à maintenir jusqu'à la fin de l'étude chez les patients qui interrompaient leur traitement un effet qui ne ne pouvait que se réduire dès lors que les patients interrompaient leur traitement.

Il y a un troisième point à identifier. On a six études dont deux qui sont significatives, mais toutes orientées dans le bon sens. Il faut quand même le reconnaître. Il y a deux études qui n'ont pas été prises en compte et qui ont un certain intérêt : l'étude *Evaluation of the CHONDromodulating effect of DIAcerein in osteoarthritis of the Hip* (ECHODIAH) et l'étude Pham.

L'étude ECHODIAH, ce sont 250 patients par groupe dans diacérhéine versus placebo présentant une coxarthrose. Les patients étaient traités pendant trois ans. L'objectif était de voir un effet sur les articulations. Néanmoins, les auteurs se sont quand même intéressés à l'évolution de la douleur. Ils ont

publié le résultat sur la douleur. A trois ans, il n'y avait strictement aucun effet sur les scores de douleur entre les deux groupes.

Quand je dis « strictement », pour le coup, autant on doit (dans les études prises en compte dans la méta-analyse) considérer qu'il y a une certaine tendance à un bénéfice. Même s'il n'y en a que deux significatives, elles vont toutes dans le bon sens. Dans ECHODIAH, il y avait exactement zéro bénéfice sur l'évolution de la douleur. Ça, c'était une étude de trois ans non incluse dans la méta-analyse. Je vais revenir sur les arguments qui ont fait qu'elles n'ont pas été incluses alors même qu'elles ont été identifiées comme existantes.

L'autre étude intéressante est une étude menée chez des patients avec une arthrose du genou pendant un an : l'étude Pham (85 patients par groupe). A nouveau, à un an, il n'y a eu aucun effet sur la douleur. Même si l'on regarde les évaluations numériques, les résultats sont en défaveur de la diacérhéine.

Pourquoi ces études-là n'ont pas été prises en compte dans la méta-analyse ? Qu'est-ce qui se passe si on les prend en compte ? Elles n'ont pas été prises en compte au double motif qu'elles s'intéressaient à autre chose qu'à la douleur. En l'occurrence, c'est un argument qui n'est pas recevable parce que quand bien même elles s'intéressaient à autre chose que la douleur, la douleur était documentée dans les études. De ce fait, ce n'est pas un argument pour ne pas l'intégrer.

Un autre argument qui a un certain sens mais qui quand même est un argument que je trouve être de circonstance, est le fait que dans ces études, il était possible d'utiliser des antalgiques et des AINS. Dès lors que les patients avaient la possibilité d'utiliser des antalgiques, ils avaient tendance à en prendre suffisamment, de telle sorte que les scores de douleur en étaient équilibrés et qu'il devenait, selon le laboratoire, impossible de mettre en évidence un effet supplémentaire de la diacérhéine. La preuve en est que les auteurs s'étaient intéressés à la douleur, qu'ils en ont publié les résultats et que c'était donc bien un effet qui était investigué.

Par ailleurs, il faut aussi savoir que dans les autres études, les patients avaient aussi tous la possibilité dans toutes les études de recevoir des antalgiques. Ce n'est pas une spécificité de ces deux études que d'avoir permis les antalgiques. La spécificité est que dans ces études, il était permis de prendre des AINS. Ce n'était plutôt pas le cas dans les autres études.

Qu'est-ce qui se passe si l'on prend en compte ces études dans la méta-analyse ? Les résultats restent statistiquement significatifs. Il ne faut pas qu'il y ait de doute sur cette affaire-là. La prise en compte de ces deux études dans la méta-analyse maintient des résultats statistiquement significatifs mais avec un effet qui évidemment se réduit et qui passe sous la barre des 5 mm puisque l'on rajoute deux études de tailles substantielles (surtout l'étude ECHODIAH avec 250 patients par bras) dans lesquelles il n'y a strictement aucun effet sur la douleur. La méta-analyse, prenant en compte toutes les études, conduit à un effet de l'ordre de 4,5 mm sur l'échelle de douleur.

L'autre élément qui est important et qui est à mettre en relation avec le résultat de la cohorte Pégase concerne l'étude ECHODIAH (250 patients par bras pendant trois ans chez le patient avec une arthrose de la hanche) – c'est le fait que les AINS étaient permis. Les auteurs rapportent dans la publication leurs résultats sur les AINS en rapport avec la question : est-ce que la diacérhéine peut ou non permettre de réduire la consommation d'AINS. Au terme des trois ans dans l'étude ECODIAH, les auteurs rapportaient qu'il n'y avait aucune différence entre les groupes sur la consommation d'AINS.

Cette étude épidémiologique (Pégase) qui s'est intéressée à la consommation d'AINS a cherché à dresser une question pour laquelle, au fond, on dispose déjà depuis 2001 (l'étude ECHODIAH, c'est 2001) d'une réponse obtenue dans une étude randomisée. Cette étude Pégase confirme donc qu'il n'y a pas d'effet sur la réduction éventuelle de la consommation des AINS. De ce fait, ça va dans le même sens que l'absence d'effet. Je dois dire que si l'étude Pégase avait suggéré un effet bénéfique dans le sens d'une réduction de la consommation d'AINS, on aurait été alors confronté à la difficulté de réconcilier les résultats d'une étude randomisée n'ayant montré aucun effet d'une part et une étude observationnelle qui aurait suggéré un effet contraire. Ici, l'interprétation est simple car les deux études sont concordantes. Par conséquent, on peut conclure qu'il n'y a pas d'effet sur la réduction de consommation des AINS. Mais somme toute, c'est un résultat que l'on connaît depuis 2001.

Mme LILLO-LELOUET : Comme on vous l'a rappelé, l'enquête de pharmacovigilance est ouverte depuis 17 ans (1995), quelques mois après la mise sur le marché de la diacérhéine, en raison de la survenue d'effets digestifs.

Il y a eu un second point présenté en 1998, suite à la déclaration d'un syndrome de Lyell chez une patiente qui est décédée et pour laquelle, parmi les médicaments suspects, il y avait Art 50.

La troisième enquête de pharmacovigilance présentée en 2006 a été ouverte suite à la notification d'une atteinte hépatique. Toutes ces enquêtes successives ont conduit à la mise à jour de l'information médicale.

Comme on vous l'a dit, le profil de tolérance identifié de la diacérheine est le suivant :

- des effets digestifs liés à la pharmacologie de la molécule (des troubles digestifs de type diarrhée parfois sévères, des selles molles et des douleurs abdominales) et plus rarement des mélanoses coliques (cette coloration noire de la muqueuse colique visible uniquement à la coloscopie est liée à la présence de l'antraquinone dans la muqueuse digestive) ;
- des effets cutanés : effets de type éruption sans particularité ou de réactions allergiques ; il y a bien sûr le cas de Lyell qui a été publié mais pour lequel il n'y a pas eu, par la suite, d'autres atteintes cutanées graves ; et
- des atteintes hépatiques ; il s'agit plutôt d'anomalies biologiques cytolytiques ; il y a aussi des cas caractéristiques d'atteinte hépatique (un cas avec décès publié).

Tous ces effets analysés ont conduit à la mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Nous avons, au fil du temps, étoffé et précisé les effets indésirables.

Depuis la dernière enquête qui remonte à 2006 (on s'était arrêté à l'analyse des données de tolérance fin 2005), pour la réévaluation de 2012, nous avons regardé ce qu'il y avait dans la base de pharmacovigilance : 93 nouveaux dossiers sur ces six années. Il y a :

- une majorité de cas non graves,
- une nette prédominance féminine, et
- un âge moyen de 64 ans pour un intervalle de 17 à 94 ans.

On retrouve les trois classes organes décrites précédemment : d'abord la peau cette fois-ci puis, les effets digestifs et le foie.

Typiquement, on confirme le profil de sécurité d'emploi précédemment décrit. Il n'y a pas de nouveau signal, sur ces cas, de la base de pharmacovigilance.

Les données du laboratoire : à l'appui de l'analyse, nous a été fourni :

- un rapport périodique de tolérance,
- toutes les fiches *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* (un tableau Excel),
- un rapport spécifique sur le foie rédigé par M. LARREY, et
- un rapport spécifique sur les effets indésirables en général rédigé par le professeur BEGAUD.

J'ai réanalysé tous les cas du laboratoire. Sur ces cinq dernières années, on retrouve : 122 cas d'effets indésirables. Vous retrouvez une nette prédominance de cas déclarés par les patients, une grande majorité de cas non graves avec la même caractéristique démographique (prédominance féminine, âge moyen de 66 ans). Le profil change un peu par rapport à ce que l'on a dans la base ; ce qui est logique. Mais il y a plus de cas patient. D'abord, ce sont des effets digestifs puis, des effets urinaires (cette fameuse coloration des urines qui conduit le patient à contacter le laboratoire, à déclarer les cas). Ce sont des cas essentiellement non graves, attendus, mais aussi quelques cas inattendus (coloration des dents, crampes musculaires). On peut conclure à l'absence de nouveau signal, là aussi, sur les données du laboratoire par rapport à la dernière enquête.

Les données de la littérature : il n'y a pas de nouveaux cas publiés depuis la dernière enquête. Comme on vous l'a dit dans les méta-analyses, nous avons regardé le profil de sécurité. Clairement, la diarrhée est le principal effet indésirable décrit. C'est la cause la plus fréquente d'arrêt du traitement, avec un risque relatif important pour la diarrhée (de trois par rapport au placebo). Il y a un effet dose-dépendant dans les essais cliniques. Les autres effets indésirables retrouvés sont la coloration des urines et les éruptions cutanées ou la survenue de prurit.

Nous avons calculé avec les données du laboratoire les nombres de boîtes vendues, l'évaluation des durées de traitement et le nombre de patients traités. Le laboratoire estime que les patients prennent en moyenne 1,8 gélules entre huit et quatorze mois. On a une fourchette de patients traités qui va de 1 100 000 patients si l'on est dans la fourchette quatorze mois et 1 900 000 si l'on est dans la fourchette huit mois. Quand on regarde le taux de notification d'effets indésirables pour les deux produits (Art 50 et Zondar) sur les cinq dernières années :

- pour tous les effets indésirables : un cas pour 5 000 patients traités à un cas pour 9 000 patients traités,
- pour les effets digestifs : un cas pour 15 000 patients traités à un cas pour 26 000 patients traités, et
- pour les effets hépatiques, il y en a beaucoup moins : un cas pour 55 000 patients traités à un cas pour 97 000 patients traités.

Pour la première enquête de 1995, c'est là où l'on a eu le plus d'effets digestifs. Je vous ai rappelé les taux de notification qui étaient d'un cas pour 36 000 patients traités.

Vous avez compris qu'il n'y a pas d'éléments nouveaux au cours des cinq à six dernières années venant modifier de façon significative le profil de tolérance que l'on connaissait jusque-là pour la diacérhéine. On a une stabilité du taux de notification par rapport à ce qui avait été observé en 1996, en particulier pour les effets digestifs. Par conséquent, a priori, la réévaluation du bénéfice / risque doit se baser plutôt sur la réévaluation du bénéfice.

M. CARON : Je ne vais faire aucun commentaire en dehors de cet effet indésirable dont on a parlé et qui est le syndrome Lyell. Il y a un cas. Je crois qu'il est tout de même très douteux ce cas puisque c'est un cas diagnostiqué à partir d'une biopsie, un cas qui, cliniquement, se présente comme une éruption sans qu'elle ne soit bien définie, mais avec fièvre et en tout cas, sans décollement et sans atteintes muqueuses : ce qui, bien sûr, pour un Lyell paraît très étonnant.

M. VITTECOQ : Peut-être pour éclairer la Commission, un point de précision : on parle d'Art 50, mais il y a d'autres médicaments.

Mme LILLO-LELOUET : J'ai eu les données : diacérhéine, principe actif. De ce fait, il y a Art 50 et Zondar.

M. VITTECOQ : Les chiffres de vente que vous avez montrés, ce sont tous les Art 50 ?

Mme LILLO-LELOUET : Oui, mais Art 50 est prédominant. Art 50 fait – je ne sais pas – les trois quarts des chiffres de vente.

M. BOUR : Juste un petit commentaire sur ce que Mme LILLO-LELOUET disait, notamment concernant les atteintes hépatiques et éventuellement les atteintes cutanées graves. Concernant l'incidence, il ne faut peut-être pas prendre la totalité des produits vendus, donc, des patients qui consomment. Toutefois, ces effets indésirables surviennent pendant (le plus souvent) le premier, le deuxième ou le troisième mois de traitement. Ce sont des nouveaux traitements. Il faut calculer l'incidence sur les nouveaux patients traités et non pas sur la totalité des patients qui prennent le produit depuis un, deux, trois ou quatre ans. A ce moment-là, l'incidence ne devient plus du tout la même.

M. VITTECOQ : Très juste, oui.

M. BAUMELOU : Est-ce qu'il faut vraiment mettre la coloration des urines et la mélanose colique dans les événements indésirables ?

M. VITTECOQ : C'est un marqueur d'adhérence au traitement. C'est comme la rifampicine pour...

M. BAUMELOU : La mélanose colique, j'aimerais bien savoir l'avis de M. BERGMANN là-dessus. Ce n'est pas un événement indésirable. C'est connu avec tous les laxatifs anthraquinoniques.

M. BERGMANN : La mélanose en elle-même n'est que du marron dans le colon quand on fait une coloscopie. Ce n'est pas une maladie. Le problème est que c'est, dans le cas de ce produit, associé à des troubles digestifs, à la diarrhée, à des maladies des laxatifs, à des irritations coliques. Il y a aussi des colites microscopiques irritantes en plus de la mélanose.

M. BAUMELOU : Une autre question : c'est dans l'évaluation de ces arthroses. On a vu un certains nombres de ces dossiers dans le groupe Prescription Médicale Facultative (PMF) puisque la grande majorité sont hors prescription.

J'ai entendu à deux reprises qu'il y avait eu des essais cliniques de la gonarthrose qui étaient toujours négatifs. C'est quand même la plus invalidante et la plus grave. Est-ce qu'il y a des données hors gonarthrose qui permettraient de dire que dans des formes plus bénignes, il y a une efficacité qui est plus nette ou une épargne d'anti-inflammatoire ? De toute façon, l'épargne d'anti-inflammatoire, il y a un énorme biais parce que les patients qui prennent le plus d'anti-inflammatoires, ce sont les plus graves. Par définition, qu'un médicament qui ait eu une efficacité limite ne diminue pas la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ça ne m'étonne pas. Ça fait pratiquement partie de la définition.

J'aimerais bien savoir s'il y a eu d'autres modèles testés que la gonarthrose pour essayer de voir sur des arthroses moins invalidantes.

M. VITTECOQ : Non.

Evaluateur de l'ANSM : Dans les études, c'était gonarthrose et / ou coxarthrose. Dans les études incluses dans la méta-analyse (les six), elles étaient toutes orientées dans un sens favorable (arthrose et gonarthrose). Seules deux étaient significatives. Il n'y avait pas d'hétérogénéité particulière dans les résultats. Autrement dit, on n'est pas capable de dire : « La gonarthrose se distingue de la coxarthrose. » Dans l'étude ECHODIAH, on était dans la hanche. Dans l'étude FAME, à trois ans, dans la hanche, il n'y avait rien. Dans l'étude FAME, on était à un an dans le genou et il n'y avait rien non plus. Il y avait deux études particulières à plus long terme qui ne montrent rien. Les études à cours terme suggéraient quelque chose.

Un commentaire supplémentaire sur la difficulté, en effet, à démontrer un éventuel effet sur la réduction d'anti-inflammatoires. Là, on ne va pas pouvoir conclure. Toutefois, il est sûr que s'il y avait un effet, l'étude Pégase était peu propice à la démonstration d'un tel effet. En effet, ce qui a été regardé, c'est la question dans les périodes de deux mois pendant lesquelles ils prenaient la diacérhéine : est-ce qu'ils prenaient plus, moins ou pareil d'AINS ? On regarde les choses de manière binaire. On ne les regarde pas de manière quantitative ; c'est-à-dire on n'a pas regardé s'ils en prenaient moins en passant d'un comprimé par jour à un comprimé toutes les semaines. Ça n'a pas été regardé de cette manière quantitative plus fine. Ça a été regardé de manière absolument binaire. Un patient qui en prenait une fois dans une période de deux mois, il était considéré qu'il en prenait comme un patient qui prenait trois comprimés par jour pendant une période de deux mois. Effectivement, il y a ce biais associé au fait qu'au moment où les patients ont leur prescription, ils vont plutôt plus mal que lorsqu'ils ne l'ont pas et au fait que les choses étaient regardées de cette manière relativement grossière, binaire. Toute exposition comptait comme une exposition à un comprimé sur les deux mois ou alors à une prise quotidienne pendant les deux mois.

M. MASSON : Les essais thérapeutiques dans l'arthrose sont difficiles à interpréter versus placebo. Par exemple, le paracétamol dans la coxarthrose versus placebo ne paraît pas efficace. De ce fait, les critères sur la douleur, il est vrai, ne sont pas toujours faciles à appréhender.

L'arthrose est l'atteinte du cartilage. Le cartilage n'est pas vascularisé et n'est pas innervé. Les patients ont une poussée d'arthrose pour d'autres raisons que l'atteinte du cartilage. C'est quand il y a, par exemple, une poussée synoviale. C'est pour cela que nos collègues anglais utilisent le terme *osteoarthritis* que l'on a tendance à utiliser maintenant en France aussi ou bien s'il y a des fractures sous-chondrales qui sont présentes.

Dans l'arthrose, le critère ultime qui serait intéressant, ce n'est pas la douleur à quatre mois. Ce n'est pas la fonction à quatre mois. C'est s'il y a moins de prothèses mises en place pour la gonarthrose ou la coxarthrose. Là, c'est le critère majeur.

Sinon, dans la dernière étude de VALAT, VALAT a une excuse pour ne pas l'avoir publié finalement (parce que c'est une étude qui date déjà maintenant d'un certain temps). Jean-Pierre VALAT est décédé (voilà une explication pour la non-publication actuelle de son étude). J'ai contacté Philippe GOUPILLE qui a les données et qui cosigne le rapport complet.

Il est vrai que ce rapport montre qu'à quatre mois, ce n'est pas très efficace. Le seul bémol que j'apporte dans la démarche aujourd'hui, c'est que j'ai bien compris que Chondrosulf et Piasclédine sont en vente libre. Toutefois, ils sont aussi listés. Actuellement, ils sont comme Art 50 ou les autres.

Notre réflexion sur l'efficacité des antiarthrosiques à action dite différée, lente devrait être une réflexion globale sur l'ensemble des antiarthrosiques parce que la décision que l'on peut prendre pour l'un est évidemment en faveur indirectement des autres. Il faudrait que la Commission, dans ces différents aspects ultérieurs, se penche sur l'ensemble des antiarthrosiques à action différée et quelques fois très différée.

Evaluateur de l'ANSM : Juste pour préciser qu'effectivement, comme ça a été dit au début, on est rentré dans la réévaluation du bénéfice / risque de ce produit par celui-là parce qu'il était sous prescription. Quand on regarde la façon dont sont dispensés les autres antiarthrosiques d'action lente, ils sont également sous prescription. C'est-à-dire que dans la grande majorité des cas (plus de 92 % des cas), les autres, bien qu'ils soient accessibles en vente libre sont donnés également avec une ordonnance, donc, sous prescription médicale.

De ce fait et du fait également que ce n'est pas la diacérhéine qui a la plus grande part de marché parmi les antiarthrosiques d'action lente et au vue des premières conclusions de la réévaluation du bénéfice / risque de la diacérhéine, le directeur général souhaite que l'on continue ce travail et que l'on évalue l'ensemble des médicaments de cette classe.

M. LIEVRE : J'avais une question de pharmacovigilance : savoir si l'on avait rapporté des hypokaliémies ?

Mme LILLO-LELOUET : Les troubles digestifs graves avec les diarrhées étaient plutôt des coliques, des saignements, des choses comme ça mais pas de troubles ioniques.

M. LIARD : Je ne comprends pas très bien la distinction qui est faite entre le fait que ce soit en PMF ou pas. En l'occurrence, le mode de dispensation ne modifie pas la balance bénéfice / risque. Ce qui est important, c'est la rubrique « avantages et inconvénients ».

Une toute petite précision : c'est le fait qu'il soit en PMF. Vous avez employé le mot de « vente libre ». C'est un peu ambigu. Deux sont en prescription médicale facultative (la chondroïtine sulfate et les insaponifiables de soja) mais ils ne sont évidemment pas devant le comptoir, d'autant moins que nous avons pris la dernière fois la décision de leur interdire la publicité grand public ; ce qui a leur interdit, de fait, d'être en vente libre (c'est-à-dire devant le comptoir).

Ce sont des médicaments qui étaient jusqu'alors remboursés et très majoritairement sur prescription médicale. Nous ne souhaitons pas en effet que ces types de médicament-là puissent être un jour en automédication. Ils ne sont pas destinés à cela. Ce sont des médicaments de prescription même si pour des raisons réglementaires légales, ils restent en prescription médicale facultative. Je vous ai dit qu'il aurait fallu faire une réévaluation globale. Ce n'est pas tout à fait vrai parce que peut-être que sur le plan du bénéfice, on voit qu'ils sont proches les uns des autres. En revanche, les inconvénients sont extrêmement différents d'un produit à l'autre. Ils doivent avoir, à mon sens, des traitements différents. Les effets secondaires de chondroïtine sulfate ou des insaponifiables de soja n'ont rien à voir avec la diacérhéine.

M. DOUCET : Un petit message par rapport à ce qui s'était passé lors de la dernière réévaluation en Commission d'AMM qui ne m'apparaît pas apparaître dans le document et qui peut être utile à mon avis. En effet, si l'on vote pour un rapport bénéfice / risque négatif – ce qui semble assez apparent – il faudra aussi l'expliquer et justifier les précédentes décisions que l'on avait eues. Il ne faut pas oublier que lorsque c'était passé en Commission d'AMM, il était resté juste avec l'argument qui était : « On peut penser que l'on diminue la consommation d'AINS ». C'était l'argument qui avait prévalu à l'époque. Par la suite, on va nous dire que l'on se déjuge par rapport à ce que l'on a pris comme décision. On avait une information qui manquait. Maintenant, on l'a cette information. Même si la méthodologie n'est pas parfaite... visiblement à l'œil comme ça, ça ne diminue pas la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

De ce fait, le problème est d'emblée réglé. Je tiens à le signaler parce qu'automatiquement, si on le retire, on aura : pourquoi ne pas l'avoir fait plus tôt ? Là, on a des arguments supplémentaires.

Evaluateur de l'ANSM : Je suis désolée mais les arguments étaient écrits et figurent dans le procès-verbal. L'argument retenu pour justifier un bénéfice / risque positif est la rareté des problèmes hépatotoxiques. Je suis désolée, j'étais là. J'ai rédigé les relevés d'avis. Ce sont des documents officiels qui ont été approuvés et validés par M. VITTECOQ.

Les arguments justifiant le maintien de la balance bénéfice / risque positif en 2007 étaient la rareté des événements hépatotoxiques au regard du volume de prescription et du fait que les diarrhées sont un effet indésirable connu et finalement considéré comme relativement acceptable. On avait déjà dit à l'époque qu'il n'y avait pas d'effet démontré sur l'épargne cortisonique. Toutefois, ce n'est en aucun cas ce qui a justifié le maintien de la balance bénéfice / risque positif.

M. DOUCET : Lors de la discussion, ça avait été soulevé par un certain nombre d'entre nous, en disant : « Effectivement, même s'il y a un bénéfice qui est nul et peu d'effets indésirables... » Les AINS avaient été évoqués. Ça, je maintiens.

M. VITTECOQ : Je crois que ça avait été évoqué, oui.

M. DOUCET : Ça avait été évoqué, même si ce n'est pas officiellement. J'avoue que je suis de ceux qui avaient à l'époque voté le maintien si les AINS sont diminués. Maintenant, on a la réponse. Pour moi, l'affaire est claire. Je le dis parce que ce sera important à faire passer comme message à l'extérieur.

M. VITTECOQ : C'est l'intérêt d'avoir des verbatims des commissions maintenant. Est-ce que vous souhaitez un vote à main levée ou un vote écrit ?

La question est bien : considérez-vous que le rapport bénéfice / risque reste positif ? Si vous êtes en faveur du maintien sur le marché, vous répondez positif. Si vous êtes en défaveur, vous répondez négatif (« pour » ou « contre »).

M. LECHAT : C'est comme d'habitude. Vous votez sur le rapport bénéfice / risque. Il est favorable ou il est défavorable : favorable c'est « pour », défavorable c'est « contre ».

M. BERGMANN : Vous noterez que l'on nous demande notre avis à donner pour un rapport bénéfice / risque. Toutefois, on nous décharge de la responsabilité de la décision. C'est-à-dire qu'après, on

ne sait pas ce qui va être fait : va-t-on le garder quand même avec un bénéfice / risque défavorable ? On ne sait pas ce qu'est devenu le Tanakan. On nous demande notre avis pour qu'après, d'autres fassent leur cuisine.

M. BIOR : On a l'expérience avec le Glifan et un certain nombre d'autres. Ça dure 25 ans.

Résultat du vote : *POUR* 1
 CONTRE 18
 ABSTENTIONS 4

▪ **Evaluation du bénéfice / risque de thalidomide, Velcade et Revlimid dans des situations hématologiques non conformes à l'AMM**

Evaluateur de l'ANSM : Je vais vous parler du hors AMM.

Cette présentation fait suite à une présentation que je vous ai faite concernant l'utilisation non conforme à l'AMM de thalidomide. La dernière fois, je vous avais proposé de garder en situation acceptable l'utilisation du thalidomide dans l'aphtose sévère, le lupus et la lèpre. Maintenant, je vous présente l'utilisation de thalidomide dans des situations en hématologie parce que ça a fait un grand débat. Je vais vous dire pourquoi.

Je vous ai fait un rappel de l'AMM de thalidomide qui est en première intention dans le myélome multiple. Grosso modo, les données d'utilisation en France depuis octobre 2009 : vous voyez que la moitié des prescriptions de thalidomide se fait dans le cadre de l'AMM et l'autre moitié se fait en dehors du cadre de l'AMM, notamment beaucoup dans le myélome réfractaire et d'autres situations de dermatologie où l'on avait accepté le principe de l'utilisation hors AMM.

On a une petite photographie des prescriptions en mai 2012. Vous voyez que dans le myélome multiple, il y a eu quinze patients qui ont reçu le thalidomide en mai et cinq dans la myélofibrose. Par la suite, un patient a reçu le thalidomide dans le cadre du lymphome du manteau.

On a réévalué le bénéfice / risque du thalidomide puisque les situations dérogatoires étaient accordées pour trois ans. C'était en 2009. On arrive au terme de cette dérogation.

Dans le myélome multiple, il était proposé d'utiliser le thalidomide dans le myélome multiple réfractaire ou en rechute. Je vous ai mis tous les traitements du myélome. Il y a plusieurs produits qui ont l'AMM : thalidomide en première ligne et Velcade (bortézomib). En deuxième ligne, il y a le Revlimid (lénelidomide) et Velcade aussi.

On n'a pas de données montrant qu'après échec d'une deuxième ligne soit par Revlimid, soit par Velcade, il y a un intérêt à donner thalidomide. Il y a beaucoup de données sur thalidomide dans le myélome. La firme a eu un refus d'extension d'indication dans le myélome réfractaire. Ils étaient rentrés dans l'AMM en demandant la deuxième ligne. Il y a eu un refus au niveau de l'Europe. Ils ont obtenu le myélome en première ligne. En deuxième ligne, ils ne l'ont pas eu. Il y a eu plusieurs refus.

Notre position n'est pas que ça ne marcherait pas dans le myélome puisqu'ils ont l'AMM en première ligne, mais qu'en troisième ligne on n'a pas de données ; ce qui n'empêche que si c'est donné au cas par cas... Ça peut être donné. Ce n'est pas un refus d'accès pour les patients. C'est juste que nous, on n'a pas de données qui montrent que le rapport bénéfice / risque est favorable.

M. VITTECOQ : Nous devons répondre à une question ou pas ?

Evaluateur de l'ANSM : Non. Je vous propose de mettre une insuffisance de données. C'est toujours pareil quand je suis dans le hors AMM. Vous pouvez vous opposer à la proposition que je vous fais. En général, c'est plus : si je vous fais une proposition de dire « oui », vous pouvez me dire « non ». Que je vous dise déjà : « Le groupe de travail ne propose pas et le comité de qualification ne propose pas l'utilisation de thalidomide en troisième ligne pour insuffisance des données dans cette situation de troisième ligne », à moins que vous me démontriez que, vous, vous avez des données...

M. VITTECOQ : C'est une utilisation au cas par cas. Ce sont les malades qui sont en échappement. A vrai dire, personne ne sait vraiment bien.

Evaluateur de l'ANSM : Il y avait même une étude qui montrait que quand on était en échec de Revlimid, il n'y avait pas d'intérêt à thalidomide.

M. BAUMELOU : Quelle est la conséquence de ladite insuffisance de... On dit : « Insuffisance de données ». On l'air d'être assez d'accord là-dessus. Quelle est la conséquence ?

Evaluateur de l'ANSM : Maintenant, on va basculer dans le système de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Si l'on avait statué qu'il y avait un rapport bénéfice / risque favorable, ça pouvait donner lieu à une RTU. De ce fait, c'est un encadrement réglementaire de la prescription. En plus de ça, il y aurait eu de fortes chances que la Haute autorité de santé demande une prise en charge de la prescription puisque l'ANSM aurait donné un avis favorable.

Evaluateur de l'ANSM : Avec un suivi des patients.

M. VITTECOQ : Le malade qui a un myélome réfractaire en troisième ligne, il n'a déjà pas de chance. Son médecin lui donne du thalidomide. Nous, on dit : « On peut le comprendre ». Tout va être pris en charge.

M. BERGMANN : On est dans la zone 4 du contrat de bon usage où il n'y a pas d'obligation par les payeurs de prendre en charge. Au gré des années, au gré du poids, il pourrait ou il pourrait ne pas être pris en charge. En revanche, nous, prescripteurs avons le devoir (puisque l'on est dans cette situation-là) d'informer le malade, d'écrire dans le dossier, d'expliquer pourquoi l'on a fait ce choix, de s'entourer de toutes précautions éthiques. Un jour peut-être, la sécurité sociale décidera de s'attaquer au thalidomide groupe 4.

Aujourd'hui, elle ne l'a pas fait. Toutefois, en le mettant en groupe 4 (insuffisance de données), on lui laisse la possibilité de le faire. Ce n'est probablement pas sur un sujet comme ça, extrêmement difficile, avec des données de la littérature pauvres et des situations éthiquement lourdes qu'elle va se déchaîner.

M. DOUCET : Jusqu'à présent, les groupes 4 sont pris en charge financièrement, à condition que les prescripteurs justifient leur prescription, à la fois par rapport à des centres de référence, par rapport quand même à de la bibliographie qui n'a pas été suffisamment solide pour déterminer une RTU, voire une AMM (mais quand même quelques études) et par rapport aussi à l'histoire du patient. C'est ce que l'on voit dans les analyses des groupes 4. Le patient est en troisième, quatrième ligne. On ne sait plus quoi faire. Le prescripteur ne sait plus quoi faire... Ça passe en groupe 4. Néanmoins, il l'a justifié.

Ce que l'on dit là paraît évident. Toutefois, ce n'est pas si évident que ça. Il y a un certain nombre de prescripteurs qui ne justifient pas leurs prescriptions. C'est là où il peut y avoir des contrôles par l'assurance maladie ; ce qui est quelque part logique. Il est logique de justifier sa prescription. Dans ce cas-là, ça passe.

Mme BONGRAND : Je confirme que lors des contrôles, les contrôleurs cherchent dans le dossier du patient les arguments qui ont justifié cette situation du cas par cas. Dans ces cas-là, c'est pris en charge. Toutefois, il faut absolument qu'il y ait ces arguments dans le dossier. Sinon, c'est non. Ça arrive. Je sais que ça nous est arrivé. On nous demande de retrouver tous ces éléments pour justification. Par la suite, ça passe. Toutefois, il faut trouver ces éléments dans le dossier du patient.

M. VITTECOQ : Il y a une différence de prix entre thalidomide et Revlimid ?

Evaluateur de l'ANSM : Le thalidomide n'est pas sur la liste en Groupe Homogène de Séjour (GHS), alors que Revlimid l'est. Par conséquent, il y a une différence de prix majeure.

M. BAUMELOU : Juste une petite question finale, Mme BONGRAND : finalement, le thalidomide va être pris dans le forfait, dans le coût de séjour ?

Evaluateur de l'ANSM : Oui, c'est dans le GHS.

M. BAUMELOU : C'est dans le GSH.

M. RICHE : Ce ne sera pas contrôlé. Comme vous prescrivez du thalidomide, ça passe... Non ! Actuellement, les contrôles portent sur le GHS. Si l'on applique la nouvelle loi, ça va être tout le hors AMM. Toutefois, dans l'état actuel, ce qui était contrôlé c'était...

Mme BONGRAND : Ça dépendait de l'article 56 avant, pour les produits qui n'étaient pas hors GHS. C'est différent maintenant...

Evaluateur de l'ANSM : Dans le myélome réfractaire en rechute après au moins deux lignes de traitement. C'est pareil. On n'a pas de données qui montrent l'intérêt de thalidomide après échec des traitements de deuxième ligne.

Evaluateur de l'ANSM : Dans la splénomégalie.

Evaluateur de l'ANSM : Oui pardon dans la splénomégalie. J'ai rappelé les traitements qui sont disponibles. Il y a une vieille AMM sur Hydréa. Je pense que ce n'est pas tellement utilisé. Il y a une ATU de cohorte récente avec le Ruxolitinib. C'est pareil. Il n'y avait pas de données dans les situations en échec... Quand on regarde les prescriptions, il n'y en avait aucune.

Syndrome myélodysplasique : c'est pareil. Je n'ai pas de données spécifiques. Je suis dans le traitement des myélodysplasies en l'absence de délétion en cas d'anémie résistante à l'Erythropoïétine (EPO). Il y a eu deux avis négatifs pour Revlimid. Il est vrai que l'on est un peu démuni pour prendre en charge toutes ces pathologies. Dans tous les cas, il n'y a pas de données qui nous permettraient d'appuyer la prescription.

Lymphome du manteau : il y a eu une AMM en 2009 pour Torisel. Il n'y a pas de données qui montreraient qu'en échec de Torisel qui est déjà en deuxième ligne, il y aurait intérêt à prescrire du thalidomide.

L'amylose *Amyloïdosis Light-chain* (AL) : je vais vous en parler plus largement parce que pour l'amylose AL, on a fait une évaluation où l'on a pris en compte le thalidomide, Revlimid et Velcade. Thalidomide ne paraît pas avoir le meilleur rapport bénéfice / risque dans cette indication ainsi que Revlimid. Il y a une étude comparative qui comparait Velcade et Revlimid et qui est en faveur du Velcade.

L'amylose AL : c'est une pathologie rare. Il y a à peu près six à dix cas par million d'habitants par an. En France, il y a 500 nouveaux cas par an. Actuellement, il y a 4 000 patients, voici les caractéristiques : 60-65 ans ; la moitié des patients a une atteinte cardiaque. C'est une prolifération soit plasmocytaire, soit lymphocytaire. Quand on est dans l'amylose à chaîne légère, c'est une prolifération plasmocytaire. Le traitement se rapproche du traitement du myélome. C'est pour ça que les essais ont tourné autour de thalidomide, Revlimid et Velcade qui sont indiqués dans le myélome. Quand on est dans la prolifération de lymphoplasmocytaire, on se rapproche plus du traitement du lymphome.

L'atteinte cardiaque est un facteur majeur du pronostic. La médiane de survie est environ de cinq mois.

Nous, on propose un avis favorable... Il n'y a aucune AMM dans l'amylose AL. On pourrait donner un avis favorable dans le cadre d'une RTU pour Velcade, avec une posologie qui a été déterminée par le centre de référence de l'amylose.

Je vous montre sur quelles études on s'est appuyé. Vous verrez que ce n'est pas très robuste parce que la seule étude comparative est rétrospective, et ce dans un seul centre. C'est un *abstract*. On voit quand même que Velcade était supérieur à Revlimid tant au niveau de la réponse hématologique que de la réponse sur les organes (le cœur étant un organe cible très important).

Quand on regarde les taux de survie, Revlimid était meilleur. Par contre, Revlimid est moins bien toléré que Velcade. Notamment, il donne des cytopénies.

Par la suite, on a deux études prospectives ouvertes qui montrent :

- une réponse hématologique avec une réponse complète pour un tiers des patients ; et
- un maintien de la réponse à à peu près un an qui est de 80%, alors que je vous ai dit au départ que le pronostic était de cinq mois sans traitement.

Il y a eu des études prospectives ouvertes, mais c'est en association avec la dexaméthasone qui montre aussi qu'il y a des résultats.

Velcade est quand même le produit qui a le plus d'études en faveur de son intérêt. Ce qui veut dire que l'on va rentrer dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. On va donc écrire au laboratoire pour leur demander de mettre en place un suivi des patients. Une RTU ne se conçoit que dans le cadre d'un suivi des patients. La procédure va s'enclencher.

- **Référentiel de bon usage en cancérologie : suppression de la situation non acceptable d'Herceptin dans le cancer du sein**

Evaluateur de l'ANSM : Le dernier point que je voulais vous présenter, c'était juste pour faire un peu de ménage dans ce qu'étaient les référentiels de bon usage. On avait une situation non acceptable pour Herceptin. Dans le cancer du sein, il est marqué : « En association avec les anthracyclines ».

Il y a eu une AMM qui a été donnée pour les situations métastatiques néoadjuvante ou adjuvante. Par contre, l'association aux anthracyclines est une contre-indication dans l'AMM. De toute façon, il n'y a plus besoin de spécifier que c'est une situation non acceptable parce que c'est une contre-indication de l'AMM.

M. VITTECOQ : Commentaires ? Tout le monde est d'accord. Merci bien.

- **Demande d'ATU de cohorte**

Evaluateur de l'ANSM : Pheburane est une spécialité pour laquelle une demande d'ATU de cohorte a été déposée (Pheburane en granule). Cette spécialité est revendiquée dans le traitement adjuvant de la prise en

charge au long cours des désordres du cycle de l'urée qui impliquent des déficits en différentes enzymes : la carbamylphosphate synthétase, l'ornithine transcarbamylase ou l'amino-succinate synthétase.

Ces déficits du cycle de l'urée sont des pathologies extrêmement graves et rares puisque l'on en a un pour 50 000 naissances – si mes souvenirs sont bons. Cette pathologie a un traitement aujourd'hui enregistré depuis 1999, sous forme de comprimé ou de granule destiné à l'enfant dont la caractéristique principale, l'effet indésirable majeur, notamment chez l'enfant, est l'extrême mauvais goût qui entraîne chez ces enfants qui doivent prendre ce traitement quatre à six fois par jour des difficultés qui vont jusqu'à la pose de sonde naso-gastrique plusieurs fois par jour, voire la pose d'une gastrostomie.

Dans ce cadre-là, le laboratoire Lucane a développé un granule enrobé avec un pelliculage visant à masquer le goût et à permettre une meilleure acceptabilité. Sur cet objectif, le produit a été désigné orphelin. C'est vraiment mettre en évidence le caractère majeur du problème de goût et d'acceptabilité du produit actuellement disponible. Cette désignation est assez récente puisqu'elle date du mois de février. Une demande d'AMM qui a été déposée au mois de mars est en cours d'évaluation à l'Europe.

A l'appui du dossier qui est le même que celui déposé dans le cadre de la cohorte ou celui de l'AMM, on a une étude en *cross-over*. C'est un dossier de générique (je crois que c'est un générique hybride). C'est une première dans le cadre des ATU. Le dossier est une étude chez 13 volontaires sains adultes. Cette étude a montré une bioéquivalence. En termes d'acceptabilité, il est montré une meilleure acceptabilité du produit dans les dix premières minutes après la prise du produit. L'étude a été faite sur une prise qui n'est pas la façon habituelle de prendre le produit puisqu'il y a plusieurs prises par jour. Elle a été faite chez l'adulte et non pas chez l'enfant. Néanmoins, chez cette population, elle a montré une meilleure acceptabilité et moins de vomissements, moins de dysgueusies et de difficultés à prendre le produit.

Sur ces arguments pour lesquels on peut conclure à une probabilité de meilleure palatabilité, on vous propose une indication de ce produit dans les mêmes indications que l'Ammonaps, à ceci près que ce traitement dans le cadre de la cohorte serait destiné au patient pour lequel la mauvaise acceptabilité au traitement disponible compromet la compliance au traitement, on pourrait même ajouter : compromettre gravement la compliance au traitement compte tenu des conséquences de l'absence de traitement chez les enfants qui peut être extrêmement grave.

M. VITTECOQ : Vous y croyez ?

Evaluateur de l'ANSM : Oui, j'y crois très fort. Ils ont fait une étude de dissolution.

M. VITTECOQ : Quand je dis « vous y croyez », vous croyez que les prescripteurs vont dire que c'est celui qui tolère vraiment mal ? Si tout le monde sait que c'est franchement mieux toléré, tout le monde va vouloir prescrire celui-là.

Evaluateur de l'ANSM : Au moins, chez l'enfant.

M. VITTECOQ : C'est le même laboratoire qui fait les deux ?

Evaluateur de l'ANSM : Non. L'Ammonaps qui était enregistrée en 1999 n'est pas médicament orphelin. Celui-ci est désigné orphelin.

M. VITTECOQ : C'est compliqué. Une ATU, normalement c'est quand il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Il y a une alternative thérapeutique puisqu'il y a le produit qui a l'AMM.

Evaluateur de l'ANSM : Il y a une alternative thérapeutique.

M. VITTECOQ : De surcroît, ce n'est pas le même laboratoire qui fait les deux. De ce fait, il y a un petit risque malgré tout de dévier une...

Evaluateur de l'ANSM : Il y a une alternative thérapeutique. C'est indéniable. Néanmoins, c'est bien pourquoi j'ai pris la précaution de vous proposer cette indication chez les enfants ou chez les adultes qui ont des dysphagies majeures – ça, c'est à la marge – et qui réellement ne tolèrent pas le produit ou pour lesquels il y a des problèmes majeurs.

Je ne vous cache pas qu'il y a des pétitions qui circulent... On se fait insulter tous les jours, peu importe. Certains enfants sont contraints d'avoir une gastrostomie pour pouvoir prendre le traitement. C'est quand même un traitement qui démarre dans les premiers jours de vie. Quatre à six fois par jour, c'est la guerre avec l'enfant.

Je crois réellement que d'apporter ce produit pour cette petite tranche de population qui est dans des situations qui deviennent infernales, on peut envisager effectivement de mettre ce produit à disposition.

M. VITTECOQ : Je suis plutôt favorable. Toutefois, je voulais souligner les petits problèmes...

M. BAUMELOU : Sur quelle base ne donne-t-on pas tout de suite une autorisation ?

Evaluateur de l'ANSM : De mise sur le marché ou d'ATU ?

M. BAUMELOU : D'une autorisation de mise sur le marché.

Evaluateur de l'ANSM : Elle est en cours. Elle a été déposée au mois de mars. C'est une procédure européenne. Il lui faut le temps.

M. BAUMELOU : C'est ça. C'est juste pour combler quelques mois en attendant...

Evaluateur de l'ANSM : Ça comble quelques mois. Grosso modo, ça comble un an : c'est une petite année, une AMM européenne.

Evaluateur de l'ANSM : Je voulais rappeler les critères de désignation « orphelin ». C'est-à-dire que l'on sait qu'il y a Ammonaps. Par contre, Ammonaps posait le problème de compliance. C'est pour ça que le Comité des orphelins a considéré que ce médicament pouvait apporter un *significant benefit* par rapport à Ammonaps. C'est ça l'esprit de la désignation « orphelin ».

Evaluateur de l'ANSM : C'est un dossier que nous avons, en parallèle, vu en groupe gastroentérologie puisque c'est une procédure qui va être présentée à Londres ce mois-ci. Il est vrai qu'indéniablement, ça apporterait une amélioration compte tenu de la contrainte d'Ammonaps. Néanmoins, à ce stade, nous avons émis des réserves sur l'amélioration de la palatabilité de cette molécule sur la base du dossier. Ce que l'on nous demande d'évaluer, c'est un dossier technique. Nos collègues de la qualité pharmaceutique ont émis des réserves sur les tests de dissolution, et nous-mêmes sur la clinique, compte tenu des résultats qui seront proposés.

La dissolution semble intéressante avec une différence de quelques secondes. Toutefois, il est vrai que dans un contexte de vie réelle, en particulier où vous mélangez ce produit à de la nourriture – laquelle ? – tout cela mérite d'être plus étayé pour que l'on ait vraiment une réelle évaluation de l'amélioration ou non de la palatabilité de cette nouvelle molécule.

Tel que c'est proposé, les données pharmaceutiques et cliniques ne sont, pour l'instant, pas insuffisantes mais à étayer plus ou moins (avec d'autres arguments) par la firme. Dans le dossier, en tout cas, je n'ai pas trouvé si après 30 min il y a un dessert, si vous le mélangez au yaourt... l'enfant ne va pas manger son yaourt en début de repas. Je ne sais pas si le goût redevient aussi amer ou non. Ça, il va falloir que la firme éclaire.

C'est important parce que le positionnement est sur cette amélioration. De ce fait, là on est dans une conjoncture réglementaire qu'il nous faut éclaircir. Néanmoins, si ça s'avère réel, cette amélioration est importante et intéressante.

M. VITTECOQ : D'accord. On a compris que c'était désigné orphelin, que c'est une centralisée. Qui est rapporteur ?

Evaluateur de l'ANSM : L'Irlande.

M. VITTECOQ : Corapporteur ?

Evaluateur de l'ANSM : Il n'y a pas de corapporteur. C'est un statut de générique.

M. VITTECOQ : Je crois que l'on peut dire que l'on est favorable. Ceci étant, ce n'est pas gagné complètement avec ce que vous dites dans le... On peut imaginer qu'il aura certainement une AMM. C'est peut-être beaucoup plus long que ce que l'on a dit. Raison de plus pour...

Est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Voilà une belle unanimité. Merci bien.

▪ Condition de prescription et de délivrance

M. VITTECOQ : Nous avons vu Forxiga dans le diabète et dont on sait que les limites diabète de type 2 et les limites du médicament qui a quand même eu son AMM centralisée... On en avait déjà parlé à plusieurs et précédentes commissions d'AMM. On a suggéré une prescription initiale et un renouvellement annuel par un endocrinologue spécialiste du diabète, médecine interne.

Il y a un plan de gestion de risque. Ça pourrait évoluer dans le temps parce que c'est un médicament... On ne sait pas très bien où l'on va. Toutefois, il y a quelques questions.

L'Inlyta est dans le cancer du rein après échec d'interféron et de sunitinib. C'est assez facile. C'est une prescription aux oncologues. Ça, ce n'est pas très original.

L'Eklira, c'est un bronchodilatateur dont on a parlé à la dernière commission d'AMM. Il n'a aucune spécificité. C'est en liste I.

L'Aprokam – vous vous souvenez aussi, on en a parlé – c'est céfuroxime en injection intracaméculaire pour les ophtalmologues. C'est en liste I (réservé aux ophtalmologues) avec tout un débat derrière sur l'accès à la chirurgie de la cataracte en ambulatoire. On a considéré que ce médicament ne devait pas biaiser le débat.

Le Stelara est une biothérapie dans le psoriasis qui a déjà l'AMM depuis 2009, qui est en prescription initiale hospitalière, réservé aux dermatologues et médecine interne, avec un renouvellement semestriel à l'hôpital. On a considéré que l'on a suffisamment de données plutôt rassurantes pour déjà passer une prescription initiale hospitalière annuelle (PIH d'un an).

Si vous êtes d'accord, on approuve.

Mme BONGRAND : Nous avons beaucoup discuté sur l'Aprokam (sur le statut) en se demandant si l'on mettait une réserve hospitalière ou liste I ophtalmologue. Nous pensons qu'il vaut mieux favoriser cette présentation-là qui apporte quand même une plus grande sécurité. On avait abandonné l'idée de Réservé à l'usage Hospitalier (RH).

▪ **Réévaluation du bénéfice / risque des médicaments à base de piribédil**

M. LECHAT : Juste un point pour les conflits d'intérêt avec Trivastal : y a-t-il des membres qui ont des conflits d'intérêt avec Servier ?

M. VITTECOQ : Ils sont sortis.

Evaluateur de l'ANSM : Il s'agit de la réévaluation du bénéfice / risque de Trivastal et les génériques du piribédil qui a été déclenchée suite à une enquête de pharmacovigilance concernant les effets indésirables (sommolence et accès soudain de sommeil) dans les indications surtout vasculaires.

Le Trivastal a une AMM qui date de 1975, qui a été validée en 1990.

Les indications :

- traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif neurosensoriel du sujet âgé, à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et autres démences,
- traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie, et
- traitement de la maladie de Parkinson en monothérapie, en association avec la lévodopa, dans les formes essentiellement tremblantes.

Le Service Médical Rendu (SMR) est important dans l'indication Parkinson et insuffisant dans les autres indications. Il a été vu dans différents groupes de travail :

- dans le groupe cardio-thrombose pour l'indication intermittente des artériopathies chroniques,
- dans le groupe ophtalmologie pour les manifestations ischémiques, et
- dans le groupe neurologie pour les traitements d'appoint à visée symptomatique et dans la maladie de Parkinson.

Pour tous les groupes de travail, les données d'efficacité que l'on avait eues ne démontraient par l'efficacité dans ces indications. Les différents groupes de travail ont donné un avis défavorable au maintien de ces indications, à l'exception de la maladie de Parkinson pour laquelle le Groupe de Travail sur les médicaments de Neurologie, Psychiatrie, anesthésie et Antalgie (GTNPA) a été favorable au maintien de cette indication avec une modification du libellé pour supprimer la notion de l'efficacité dans les formes essentiellement tremblantes, compte tenu que cette indication est basée sur des données d'études ouvertes (avec très peu de patients). Le groupe a proposé une modification de l'indication en donnant la même indication que pour les autres agonistes dopaminergiques (c'est-à-dire traitement en monothérapie ou en association à la lévodopa de la maladie de Parkinson, tout simplement).

Mme GOURAUD : La tolérance :sur le premier versant qui avait intéressé l'enquête initiale (c'est-à-dire les affections vasculaires en général), sur les attaques de sommeil, on avait bien mis en évidence des troubles de ce type chez des patients non traités pour maladie de Parkinson (donc, indépendamment de toute pathologie sous-jacente), avec un risque de chute important lié à ces troubles. Par ailleurs, il y avait plusieurs cas d'accidents de la route, soit un risque non négligeable.

Par ailleurs, on avait évalué les autres effets graves (uniquement dans ces indications vasculaires) qui étaient marqués finalement par des troubles de type affections psychiatriques avec des confusions, des hallucinations, une hypotension orthostatique avec des syncopes et à nouveau un risque de chute bien documenté et des vertiges avec à nouveau un risque de chute. Finalement, on avait des chutes rapportées dans un certain nombre de ces cas. On avait conclu en rappelant que les décès par chute dans la population générale des patients âgés de plus de 65 ans, ce sont 9 000 décès par an en France, qu'au vu justement de l'efficacité non démontrée du piribédil dans ces indications vasculaires, le risque nous paraissait ici inacceptable. Ça, c'est pour le versant vasculaire.

Pour le versant Parkinson qui a été présenté en juin dernier, ce qui ressortait à nouveau, c'étaient des effets déjà mentionnés dans le RCP :

- les troubles psychiatriques avec les hallucinations ;
- les troubles du contrôle de l'impulsion où ce que l'on a pu mettre en évidence, c'est que ça touchait de façon extrêmement majoritaire le sujet jeune avec une moyenne d'âge de 58 ans versus 73 ans pour les autres effets indésirables ; c'est quelque chose qui est décrit dans la littérature ;
- les somnolences ;
- les attaques de sommeil chez ces patients parkinsoniens ; et
- les hypotensions orthostatiques principalement en association avec des antihypertenseurs.

On avait conclu que la rubrique « effets indésirables » correspondait globalement au profil de sécurité que l'on avait retrouvé, avec quelques modifications qui nous paraissaient importantes à ajouter :

- En ce qui concerne les hypotensions, la fréquence était qualifiée – de mémoire – de très rare ou exceptionnelle, alors que ça ne paraît pas si exceptionnel que ça, y compris dans les essais cliniques où l'on est de l'ordre du pour cents de patients. De ce fait, c'est à modifier.
- Ajouter la précaution « en cas d'association aux antihypertenseurs » puisque l'on est dans une population âgée. Cette association n'est pas rare.
- Pour les troubles du contrôle de l'impulsion, la rubrique mentionnée avait été faite après une évaluation européenne. On proposait éventuellement que l'information, du fait que les sujets jeunes paraissaient plus à risque, soit ajoutée.
- Ajouter également une mention sur le risque de chute que l'on retrouvait énormément à nouveau dans une population très âgée. Ça paraissait important à ajouter.

Voilà pour le risque.

M. VITTECOQ : Finalement, si je comprends bien, il y a trois indications : l'ophtalmologie, le vasculaire et le Parkinson.

Evaluateur de l'ANSM : Et les troubles neurosensoriels du sujet âgé.

M. VITTECOQ : Comment faut-il que l'on fasse ? Il faut que l'on discute par indications ou qu'on le fasse de façon globale ?

Evaluateur de l'ANSM : On demande l'avis de la Commission :

- si elle est favorable ou défavorable au retrait de l'indication troubles neurosensoriels dans les indications vasculaires (ophtalmologie) et troubles de la claudication intermittente, et
- si elle est favorable ou défavorable au maintien de l'indication Parkinson avec le nouveau libellé d'indication.

Evaluateur de l'ANSM : En ophtalmologie, il y avait cinq études : trois étaient non comparatives et deux comparatives avec des méthodologies critiquables. Ces indications, de toutes les façons, pour les vasodilatateurs non reconnues par les ophtalmologues à l'heure actuelle puisque pour bon nombre de pathologies rétinienne, on a maintenant des traitements qui sont bien validés. Compte tenu de l'évolution thérapeutique dans le domaine ophtalmologique, ce traitement est dépassé.

Je vais vous lire les conclusions du laboratoire qui, à mon avis, parlent d'elles-mêmes.

Pour les deux études versus placebo, le laboratoire dit lui-même : « En l'absence de démonstration récente d'efficacité, ces deux études anciennes conduites sur de faibles effectifs, des populations hétérogènes présentant des faiblesses méthodologiques (études ouvertes sans critère principal clairement établi) ne peuvent être qu'indicatives de l'activité du produit dans cette indication ». Sur l'évaluation globale, au total : « L'absence d'études contrôlées en double insu méthodologiquement conduites aux normes actuelles ne

permet pas de se prononcer sur la nature, la magnitude et la persistance à long terme des bénéfices cliniques du produit dans ces pathologies ». Par la suite, il rajoute : « Les données cliniques et pharmacologiques disponibles suggèrent cependant un intérêt thérapeutique du piribédil dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie et justifient la formulation actuelle de l'AMM qui dit : « proposé dans les manifestations » ». « Proposé dans » veut dire qu'il n'y a pas vraiment de preuves d'efficacité. Le laboratoire le dit lui-même.

M. VITTECOQ : Le laboratoire l'ayant dit lui-même, c'est peut-être assez simple. Est-ce que vous êtes d'accord pour que cette indication, globalement, soit supprimée ?

M. LECHAT : C'est toujours pareil. Il faut voter sur le bénéfice / risque. En effet, par la suite si vous supprimez une indication, ça déclenche automatiquement un arbitrage européen. Par conséquent, il faut laisser à l'Agence la décision de déclencher. Bénéfice / risque défavorable ou favorable dans cette indication ?

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des gens qui considèrent que le rapport bénéfice / risque est favorable dans cette indication ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Il y a un consensus pour dire que le bénéfice / risque semble défavorable.

Deuxième indication, c'est le trouble cognitif neurosensoriel.

M. BAKCHINE : On a vu déjà plusieurs produits avec ce vieux libellé d'indication qui, clairement, ne repose plus du tout sur aucun cadre précis actuel. On a décidé, de façon très globale, à chaque fois de considérer qu'aujourd'hui, dans ce type d'indication, le bénéfice / risque n'était pas favorable ; ce qui était la conclusion du groupe GT neurologie.

M. VITTECOQ : Je me tourne vers la Commission. Est-ce qu'il y a des gens qui considèrent que le rapport bénéfice / risque est favorable dans cette indication ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

Par la suite, on est dans le vasculaire : la claudication.

M. LIEVRE : Deux très vieilles études, une étude en *cross-over* chez 30 patients contre placebo, une autre qui était contre un comparateur actif qui est retiré de la pharmacopée depuis longtemps et qui n'avait pas été évalué dans l'indication. On ne sait pas quels étaient les critères principaux. De toute façon, les populations de patients étaient très hétérogènes. Il y avait des claudicants... Dans la deuxième étude, il y avait aussi des syndromes de Raynaud. On ne peut, là non plus, rien tirer de ces deux études. La firme convient d'ailleurs que ces études sont insuffisantes pour affirmer l'efficacité du produit. Là encore, la conclusion du groupe était que le rapport bénéfice / risque était défavorable.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des gens qui considèrent que le rapport bénéfice / risque est favorable dans cette indication, la claudication ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

On arrive au Parkinson.

M. BAKCHINE : Un dernier mot sur le Parkinson. Le piribédil est un agoniste partiel D2/D3. Il fait partie d'une classe dont l'efficacité est parfaitement bien démontrée pour le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson. C'était un produit qui était quelque peu tombé en désuétude malgré son étiquette qui reposait – comme on l'a dit tout à l'heure – sur de très vieilles études pas du tout solides, d'une meilleure efficacité sur le tremblement et qui a été ressuscité par la firme à l'occasion de l'affaire des dérivés ergotés qui a jeté le doute sur cette classe-là avec l'étiquette « ergoté ». Des études en double aveugle contre placebo ont été bien faites avec des résultats indiscutables tout à fait comparables à ce qui existe.

En termes d'efficacité, il n'y a pas de discussion. Il y a une efficacité qui n'est pas meilleure que celle des autres de la catégorie mais qui est tout à fait démontrée.

En termes de risque, les risques (là aussi en termes de classe) sont parfaitement bien connus. Ils ont été mentionnés. Ce sont surtout des risques qui surviennent chez les patients âgés (les syndromes confusionnels, les hallucinations, les chutes). On a évoqué tout cela. Par ailleurs, les recommandations des sociétés savantes et de la HAS sont très clairement d'éviter de traiter les personnes âgées avec les agonistes dopaminergiques. On préfère leur donner la dopa en première intention.

Chez les sujets jeunes, ces risques existent et sont moins importants. Ce que l'on observe surtout, ce sont les effets digestifs chez les sujets jeunes et ces fameux effets d'assuétude aux jeux, aux pratiques sexuelles... Là, il était très important que le RCP soit remanié pour attirer l'attention des prescripteurs sur ce risque-là qui est réel, qui n'est pas très fréquent mais qui est incontestable. De ce fait, le remaniement du RCP nous paraît tout à fait couvrir une information correcte pour le prescripteur et pour l'utilisateur.

En tout cas le groupe, lui, était favorable au maintien de l'indication et avec un rapport bénéfice / risque qui reste favorable dans cette indication, avec les modifications de RCP qui ont été mentionnées.

Evaluateur de l'ANSM : Pour ce qui est du remaniement du RCP sur les troubles compulsifs, il s'agit aujourd'hui d'un libellé de classe, donc, qui est commun à l'ensemble des agonistes dopaminergiques et des spécialités à base de lévodopa. Ce libellé est en train d'être revu au niveau européen. De ce fait, on ne peut pas le modifier uniquement, pour l'instant, pour piribédil. La France a envoyé des commentaires mardi pour dire qu'il faudrait mentionner les facteurs de risques, à savoir l'homme et le fait que ce soit un homme jeune, le plus souvent un Parkinson débutant précocement et des antécédents de troubles compulsifs.

Les libellés sont en train d'être discutés au niveau européen. Ils vont être prochainement modifiés. On ne pourra pas le modifier uniquement pour piribédil dans un premier temps.

M. LECHAT : Une question complémentaire. Le Trivastal est quand même assez ancien. On a enregistré ses effets indésirables relativement récemment avec les autres agonistes dopaminergiques. Il y a eu des cas de compulsions avec le Trivastal ?

Evaluateur de l'ANSM : Il y a des cas avec tous les agonistes dopaminergiques et pas uniquement chez des patients traités dans le Parkinson, même si c'est majoritairement dans le Parkinson. Par la suite, il faut que l'on mette en balance avec les chiffres de vente. Par conséquent, ce n'est pas celui qui ressort en premier aujourd'hui, mais il y a des également des cas qui sont rapportés effectivement.

M. LECHAT : Avec le Trivastal ?

Evaluateur de l'ANSM : Oui.

M. VITTECOQ : C'est-à-dire que si la Commission votait rapport bénéfique / risque favorable et que l'Agence suivait, le cadre de prescription est clair à vos yeux ? C'est-à-dire, à qui on le donne ?

M. BAKCHINE : Le cadre est vraiment très clair. Il y a vraiment un consensus maintenant qui a été affirmé par... Il y a eu une réunion qui était à Nantes – de mémoire – sur les indications de traitement de la maladie de Parkinson. De ce fait, il y a vraiment un cadre qui est très clair.

C'est : sujets jeunes agonistes dopaminergiques à partir du moment où l'on a besoin de traiter sur le plan symptomatique. Il y a des patients parkinsoniens au tout début que l'on ne traite pas parce qu'ils ne sont pas très gênés. Il y a un consensus aussi pour dire que l'on ne traite qu'à partir du moment où le patient est traité.

Dans un second temps, c'est : agonistes dopaminergiques à la dose la plus faible active. A partir du moment où le patient jeune soit ne tolère pas, soit a un bénéfice insuffisant, il y a introduction secondaire de la L-Dopa.

Pour le sujet âgé, il y a préférentiellement une indication d'une dopa d'emblée, sauf pour des sujets âgés en bonne forme et pour lesquels éventuellement on peut introduire des agonistes, mais avec une extrême prudence, avec une titration extrêmement progressive pour surveiller les effets indésirables dont on a parlé tout à l'heure. Dans le cadre actuel, le piribédil fait partie des molécules qui sont prescrites.

M. VITTECOQ : Je vous posais la question, c'est dans le sens : est-ce qu'éventuellement, il faut que les conditions de prescription et délivrance soient... La première prescription devrait être par un neurologue ou... ?

M. BAKCHINE : Si la prescription est effectivement limitée aux cas de maladie de Parkinson, à ce jour il n'y a pas de restriction de prescription. Je ne suis pas sûr que ce soit nécessaire. Beaucoup de parkinsoniens sont traités par les médecins généralistes qui reconnaissent la maladie de Parkinson. Comme toujours, il y a des erreurs parce que c'est un diagnostic qui n'est pas toujours évident. Il y a des surprescriptions. A mon sens, il y a plus de sousprescriptions que de surprescriptions. Par contre, à ce jour, je ne vois pas de raison de restreindre aux seuls neurologues le...

M. VITTECOQ : Ça peut être une première prescription par un neurologue et par la suite, les renouvellements...

M. BAKCHINE : De fait, je pense que maintenant, le niveau d'information des patients fait qu'ils savent a priori que pour une maladie de Parkinson, on va plutôt consulter un neurologue. Ça ne me choque pas si un médecin généraliste prescrit en premier et éventuellement demande un avis secondaire. Ça ne me choquerait pas.

M. BERGMANN : Au sein des agonistes dopaminergiques, on le place comment ? Est-ce que son usage ou sa prescription peut être faite en première ligne d'emblée comme un autre ou est-ce qu'il y a de meilleurs choix d'abord ?

M. BAKCHINE : A priori, il fait partie des agonistes. Il n'y a pas de gradation évidente sur des bases de données d'essais thérapeutiques ou des choses comme ça. Comme je vous l'ai dit tout à l'heure, c'est une molécule qui était restée un peu en désuétude...

M. BERGMANN : Le niveau de preuves. La qualité des études récentes est de même niveau ?

M. BAKCHINE : Oui. Il y a trois...

M. BERGMANN : Si l'on se retrouve sur un médicament qui a été largement utilisé par beaucoup de prescripteurs (les ophtalmologues, les généralistes, les gériatres, les neurologues, les vasculaires), il va y avoir tendance, en particulier pour les malades qui en prennent déjà, à dire : « Je veux que l'on continue mon Trivastal... » Est-ce que la restriction de l'AMM – si tant est que certains la décident – ne devrait pas aller de pair avec une restriction des prescripteurs potentiels ? Sinon, le risque de poursuite de l'usage vasculaire, ophtalmologique ou démentiel est plus grand, alors que c'est plus facile de contrôler, d'informer les neurologues pour une primo-prescription ou pour un renouvellement, en tout cas initial, quitte à ce que par la suite, ce soient des renouvellements par les généralistes. Toutefois, réduire des AMM tout en laissant un champ de prescription très large risque de faire perdre l'efficacité de cette réduction d'AMM.

M. BAKCHINE : Je ne sais pas sur le plan réglementaire. Déjà, ce que je peux dire c'est qu'à ce jour, les informations que j'ai – je crois qu'elles étaient mentionnées dans le document que l'on nous a remis – sur l'usage hors maladie de Parkinson représente à peu près 20 % de la prescription d'utilisation de cette molécule.

Non, plus que ça ?

Mme GOURAUD : C'est plutôt l'inverse. Sur les données que j'avais, le Parkinson c'était, en gros, 30 % des prescriptions et tout le reste concernerait l'utilisation hors maladie de Parkinson. C'est difficile d'avoir des données bien claires.

M. BAKCHINE : J'avais compris que c'étaient surtout des renouvellements qui étaient faits par les médecins généralistes et que quand on déduisait la maladie de Parkinson, finalement il restait assez peu d'usages hors maladie de Parkinson.

Mme GOURAUD : Non. Sur les données d'Etude Permanente de la Prescription Médicale (EPPM) fournies par le laboratoire dans son dossier d'évaluation du bénéfice / risque, ils indiquaient que les patients qui avaient une Affection de Longue Durée (ALD) Parkinson ou qui consultaient pour une maladie de Parkinson représentaient environ 30 % des patients traités.

M. BAKCHINE : J'ai mal compris. En tout cas, pour vous répondre, le point est que ça obligerait à assumer cette même restriction pour l'ensemble de la classe des agonistes dopaminergiques. A ce jour, je ne crois pas que ce soit le cas.

M. VITTECOQ : Ce n'est pas une question que l'on nous pose aujourd'hui puisque la question aujourd'hui est le bénéfice / risque. Dans un deuxième temps, cela pourrait émerger.

En tout cas notre décision est sous-tendue par le fait que l'indication serait limitée à la population plus définie. Il faut que le RCP soit clair là-dessus.

M. BAKCHINE : Oui. La seule indication qui restera pour le priribédil est effectivement cette indication traitement symptomatique de la maladie de Parkinson. De fait – c'est majoritairement initié par des neurologues – il y a quand même un certain nombre de traitements qui sont initiés par des médecins généralistes. A ce jour, je pense que c'est le cas pour la totalité de la classe.

M. BIOR : Je voulais savoir si le produit est commercialisé dans d'autres pays d'Europe et en dehors d'Europe.

M. BERGMANN : Biélorussie, Ukraine, Arménie, Ouzbékistan, Géorgie, Kazakhstan, Kirghizistan, Russie, Portugal, Allemagne, Bulgarie, Pologne, Roumanie, Luxembourg, Malte, Lettonie, Lituanie, France, Grèce.

M. REVEILLAUD : J'ai peur, M. BERGMANN, qu'en restreignant cette prescription aux seuls spécialistes, ça laisserait entendre que ce produit est réellement très efficace dans le Parkinson.

Dans la région parisienne, on a la chance d'avoir des neurologues d'accès facile. De ce fait, il est vrai que de façon logique, j'envoie tout de suite aux neurologues. Toutefois, j'imagine qu'au fin fond de la Lozère, c'est assez tentant pour un généraliste de facilement maîtriser ce produit-là dans une forme tremblante ou pas tremblante de Parkinson à titre de test thérapeutique. Si au bout d'un mois, il y a une résorption, une amélioration, à ce moment-là, on peut justifier les 80 ou 100 km pour aller voir le neurologue. C'est dans cet esprit-là que je le fais.

M. CARON : J'aimerais rappeler que cette réévaluation du bénéfice / risque du produit, nous l'assortissons ou nous vous demandons de l'assortir, au niveau de cette commission d'AMM, avec une modification du RCP du produit qui a été proposée par Mme GOURAUD et auquel j'ajouterais – c'est signalé dans le procès-verbal de Comité technique – les hallucinations qui m'ont paru être un effet indésirable assez fréquent avec ce produit et qui ne sont pas actuellement précisées dans le RCP puisque l'on parle de confusions et d'agitations. Les hallucinations mériteraient donc d'apparaître.

M. DOUCET : Puisque l'on parle du RCP, on a, en association contre-indiquée, l'association avec les neuroleptiques antiémétiques. Par la suite, on voit en association déconseillée : l'association avec les neuroleptiques antipsychotiques. C'est classique de séparer les antiémétiques et les antipsychotiques parce que finalement, le mécanisme est le même ; le risque est le même. C'est ce qui est marqué dans les RCP des autres produits... A la limite, je regrouperai tout en un seul.

M. BAKCHINE : Il faut juste les préciser parce que comme vous le savez, les parkinsoniens peuvent avoir des troubles du comportement, peuvent avoir des hallucinations parfois gênantes. De ce fait, il y a une molécule qui a l'indication – c'est pour ça que c'est séparé – qui est la clozapine. Il doit être normalement précisé « hors clozapine ».

M. DOUCET : Oui, c'est ça.

M. BAKCHINE : La clozapine est autorisée et tous les autres sont, en principe, déconseillés.

M. DOUCET : Il y a deux degrés. Contre-indiqué veut dire que c'est contre-indiqué. Déconseillé veut dire que dans certaines situations, on peut l'utiliser (quand on dit : « Association déconseillée »). Or là, séparer les deux (d'un côté antiémétique contre-indiqué et déconseiller pour les neuroleptiques antipsychotiques)... Pour moi, la contre-indication est globale. Je ne sais pas ce qu'en pensent nos collègues pharmacologues. De plus, la distinction des antiémétiques et antipsychotiques est plus une utilisation de...

M. VITTECOQ : Il y a aussi précaution d'emploi.

M. DOUCET : Non. C'est un autre degré parce que vous avez une action qui s'élimine, qui...

J'aurais bien vu en contre-indiqué, mais je ne sais pas quels sont les RCP des autres molécules de ce type-là. C'est la première fois que je vois les neuroleptiques séparés comme ça.

Evaluateur de l'ANSM : C'est un avis du groupe interactions. Toutefois, la différenciation entre les deux est uniquement pour les patients parkinsoniens parce qu'il y a des cas où ils peuvent être utilisés, si besoin. De ce fait, on ne peut pas contre-indiquer.

Quand c'est hors Parkinson, c'est une seule contre-indication neuroleptique, sans faire la différence antiémétique.

M. DOUCET : C'est cela. Par conséquent, il faut le mettre en contre-indication.

Evaluateur de l'ANSM : Pas pour les Parkinson. En effet, chez le parkinsonien, dans certains cas, on peut l'utiliser. Si l'on met en contre-indication, on ne peut plus l'utiliser même si pharmacologiquement c'est un peu contradictoire.

M. DOUCET : Pourquoi, dans ce cas-là, contre-indiquer les antiémétiques ? Le parkinsonien peut avoir envie de vomir aussi.

Evaluateur de l'ANSM : Oui, mais on peut utiliser d'autres antiémétiques non neuroleptiques.

M. VITTECOQ : Quelqu'un a son Trivastal pour son Parkinson. Tout d'un coup il doit prendre un de ces... Vous n'allez pas arrêter le Trivastal ? Je crois que c'est ça la difficulté. Il est contre-indiqué de l'initier tout ensemble. Par contre, dans la vie du médicament, chez le patient, c'est un peu difficile.

M. DOUCET : L'antiémétique est donné de façon transitoire pendant quelques jours. La contre-indication est plus forte sur une prescription de quelques jours. Je ne vois pas la logique encore une fois. Je trouve que ça instaure une nuance. Ou tout est déconseillé, ou tout est contre-indiqué. Je ne parle pas de la clozapine. Le parkinsonien qui va avoir des hallucinations pour autre chose ou qui a besoin d'un traitement antipsychotique, on peut comprendre que dans certaines situations, il en ait besoin. Par contre là, je ne sais pas. Je trouve que c'est une nuance qui est vraiment un peu de la nuance...

M. BAKCHINE : Je ne suis pas sûr de la réponse. Je pense que le groupe qui a écrit cela a pensé aux situations plus d'urgence qu'aux situations chroniques. C'est-à-dire que l'on peut tout à fait avoir besoin d'un neuroleptique d'urgence pour un parkinsonien.

Si vous marquez « contre-indiqué », vous laissez les gens sans rien du tout. La notion de vomissement, il y a des alternatives thérapeutiques. Sur le principe pharmacologique pour un traitement chronique, c'est très

clair que pour tout neurologue, c'est contre-indiqué de donner des neuroleptiques pour un usage chronique. Ça, c'est clair.

M. VITTECOQ : Je vous propose que l'on ne s'enlise pas là-dessus. Sur le fond, la question est : bénéfique / risque aujourd'hui dans le Parkinson. On va voter. A la limite, le RCP doit de toute façon être vu. Il va être vu à l'heure européenne d'après ce que j'ai compris.

Considérez-vous que le rapport bénéfice / risque du Trivastal dans le Parkinson est défavorable ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Deux abstentions et le reste étant a priori favorables.

Evaluateur de l'ANSM : Il faut juste me dire qui ?

M. VITTECOQ : M. GIROUD et M. BERGMANN.

Evaluateur de l'ANSM : Est-ce que l'on peut préciser l'avis de la Commission d'AMM sur la forme injectable du Trivastal qui a une indication en cardio-vasculaire un peu différente de la forme orale ? On ne l'a pas abordé explicitement. C'est pour que l'avis de la Commission soit clair dans le compte rendu. Elle est indiquée dans l'amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique.

M. LIEVRE : Il n'y a pas de données. C'est simple.

M. VITTECOQ : Le groupe de travail a statué là-dessus ou pas ?

M. LIEVRE : Oui, bien sûr. Ça n'a pas été évalué. De ce fait, on n'a pas de données à apporter. Dans la deuxième étude dont j'ai parlé tout à l'heure – celle qui était en groupe parallèle contre un vasodilatateur – il y avait un groupe avec huit utilisations par voie injectable sans différence.

M. VITTECOQ : C'est un gros marché ?

M. LIEVRE : Sans efficacité. On ne dispose que de ça. Il n'y pas de données d'efficacité réelle.

On a eu la même problématique avec le Naftidrofuryl qui avait historiquement une utilisation relativement large dans les ischémies aiguës des membres. Il était censé retarder, voire permettre de surseoir à l'intervention d'amputation.

On n'a rien. Rien n'est vraiment documenté là-dessus. D'ailleurs, je ne pense pas que ce soit encore utilisé à l'heure actuelle, d'autant plus que l'on dispose des possibilités de revascularisation par angioplastie essentiellement.

M. VITTECOQ : C'est pour ça que je pose la question : le marché c'est quoi ? On sait les chiffres de vente ? Je ne sais pas s'il faut que l'on vote là.

M. DOUCET : Il était inclus. Il était marqué : Trivastal injectable dans le...

M. VITTECOQ : OK. Il faut qu'on le traite à part. Il faut que l'on vote.

Considérez-vous que le rapport bénéfice / risque du Trivastal injectable dans l'indication claudication (qui est la seule indication qu'il y a) est favorable ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? C'est à l'unanimité que c'est défavorable.

Nos propositions au rapport bénéfice / risque :

- défavorable pour la forme injectable ;
- défavorable pour l'ophtalmologie ;
- défavorable pour l'indication trouble cognitif ;
- favorable pour le Parkinson ; et
- défavorable pour l'artérite.

Il y a une modification des RCP qui est liée, bien entendu, à ce tsunami réglementaire si jamais les décisions sont suivies des faits.

Résultats des votes :

Le rapport bénéfice/risque du Trivastal est-il favorable dans l'indication « traitement symptomatique de la claudication intermittente des AOMI au stade 2 ?

Avis défavorable à l'unanimité

Le rapport bénéfice/risque du Trivastal injectable 3 mg/1 ml, solution injectable est-il favorable dans l'indication « Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique, dans l'attente du traitement chirurgical ou en cas d'impossibilité de celui-ci » ?

Avis défavorable à l'unanimité

Le rapport bénéfice/risque du Trivastal est-il favorable dans l'indication « Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) ?

Avis défavorable à l'unanimité

Le rapport bénéfice/risque du Trivastal est-il favorable dans l'indication « Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie » ?

Avis défavorable à l'unanimité

Le rapport bénéfice/risque du Trivastal est-il favorable dans l'indication prise en charge de la maladie de Parkinson ?

POUR 19

ABSTENTIONS 2

▪ Médicaments de neurologie, psychiatrie, anesthésie et antalgie

Evaluateur de l'ANSM : Pour la carbamazépine Sandoz, c'est une harmonisation avec les RCP de Tegretol qui est le produit princeps en ce qui concerne les risques des lésions cutanées chez les patients porteurs de l'antigène HLA-B15 02. C'est suite à un *Working party* de pharmacovigilance. C'est un libellé européen pour toutes les carbamazépinés.

M. VITTECOQ : D'accord. Consensus.

Evaluateur de l'ANSM : Pour la lidocaïne / prilocaïne Aguetant, pareil : une harmonisation du RCP et la notice avec celui du produit princeps Emla.

M. REVEILLAUD : Juste un petit commentaire dans l'indication. Je vois que c'est : « anesthésie par voie locale de la peau saine » par exemple. « Avant ponction veineuse ou sous-cutanée », c'est aussi beaucoup utilisé par les pédiatres avant, non pas une ponction veineuse ou sous-cutanée, mais une injection de vaccin. Ils utilisent ça *larga manu*. Faut-il le rajouter ? En effet, ce n'est pas non plus : avant chirurgie cutanée superficielle. Le *patch* est aussi très utilisé. Toutefois, la crème est aussi utilisée.

Evaluateur de l'ANSM : Normalement, c'est dans l'indication. Effectivement, il est utilisé et dans les « mises en garde » dans les RCP d'Emla, il est marqué que la réponse au vaccin peut être modifiée en cas d'utilisation.

M. VITTECOQ : On va dire ça aux pédiatres.

M. REVEILLAUD : Je vois des enfants arriver. Ils ont déjà leur patch. Le pharmacien leur dit : « Vous pouvez vous faire prescrire ça par le généraliste ». Neuf fois sur dix, ils mettent le patch à la base inférieure du deltoïde (donc, bonjour l'injection), alors que c'est préférable que ce soit là-haut. Que ça soit dit, et clairement, que ça ne se fasse pas ! Personnellement, je ne fais jamais des trucs comme ça, anesthésiques. Parfois, on prend nos responsabilités. On explique à l'enfant.

Ça figure dans l'indication. Toutefois là, il y a : « avant ponction veineuse sous-cutanée ». Il n'y a pas du tout « injection ».

M. VITTECOQ : C'est serait bien pour les vaccins – à la question que vous posez – que l'on ait quelque chose d'assez robuste. Il y a de gros débats à l'heure actuelle sur les histoires de vaccin avec le mode d'administration du vaccin, le type de ponction qui est faite... Je trouve que c'est un peu léger que de dire : « Après tout, le gamin doit avoir mal puisque c'est bon pour les piqûres et que... » C'est difficile de faire apparaître quelque chose. A la limite, on peut dire que l'on n'a pas de données en cas d'injection vaccinale (sauf s'il y en a que je ne connais pas). Par contre, s'il faut bouger quelque chose, à mon avis, c'est plutôt de dire que l'on ne sait pas. C'est très utilisé ?

M. REVEILLAUD : Je crois plus par les pédiatres que par les généralistes, hélas ! Par contre, c'est assez utilisé.

M. VITTECOQ : On ne va peut-être pas le trancher maintenant avec la question que vous posez. Je pense que c'est bien qu'il y ait une réflexion de l'Agence là-dessus parce que c'est un sujet qui est un peu sensible.

M. REVEILLAUD : Surtout s'il est dit que ça modifie un peu l'efficacité du vaccin, à plus forte raison.

M. VITTECOQ : Il y a des gens qui s'interrogent.

M. REVEILLAUD : Je suis cette interrogation.

M. VITTECOQ : Sur le mode d'administration, le type de ponction... On a vu tous les débats avec le BCG, par exemple, typiquement, où c'est à la fois le type d'aiguille que l'on utilise, la façon dont le médecin le fait. Par ailleurs, si le gamin braille et que l'on est plus énervé en plus.... Ce serait mieux que ce soit évalué.

Evaluateur de l'ANSM : Procalmil, c'est une demande d'AMM pour un comprimé de millepertuis. C'est un dossier *well established use*. Il y a une monographie européenne.

C'est une mesure d'instruction parce que l'on demande à la firme de modifier les rubriques 4.5 et 5.3. Le 5.3 c'est parce qu'il ne suit pas les libellés de la monographie européenne. Le 4.5 c'est parce qu'il a été décidé que la rubrique interactions, compte tenu des nombreuses interactions du millepertuis avec différents médicaments, devrait être harmonisée avec le Thésaurus. En attendant, une nouvelle proposition de RCP c'est une mesure d'instruction.

M. VITTECOQ : On ne peut qu'être d'accord.

M. DOUCET : Est-ce que l'on a le droit de laisser parce que c'est de la phytothérapie épisode dépressif léger dans les indications ?

Evaluateur de l'ANSM : C'est l'indication qui est acceptée avec la monographie européenne.

M. DOUCET : Est-ce que l'on a intérêt aussi à multiplier ces présentations millepertuis (parce qu'il y en a une qui sort tous les six mois), alors que je ne suis pas persuadé que tous les prescripteurs savent que le millepertuis a un risque sur le plan interaction cytochrome... ?

Ce n'est pas par rapport à nous. Toutefois, je pense qu'au niveau de l'Agence, ce serait une réflexion à avoir. On multiplie les présentations. Millepertuis apparaît de façon anodine à la limite. J'aimerais bien que l'on questionne les prescripteurs. On aurait des surprises.

M. VITTECOQ : C'est versé au verbatim de la commission d'AMM et j'y souscris.

M. REVEILLAUD : Tout à fait d'accord, M. DOUCET, mais il faut le dire aux prescripteurs. Par contre, ça nous permet de faire le *tweet* des antidépresseurs classiques habituels sur ces produits qui sont très utilisés – je rappelle, en Allemagne aussi. Ça permet d'éviter un abus d'antidépresseurs.

M. DOUCET : C'est le fait de connaître.

M. REVEILLAUD : Oui, mais alors là, il faut en repasser une couche.

Evaluateur de l'ANSM : Prothiaden, Tofranil et Laroxyl... c'est un ajout dans la rubrique 4.8 dans le libellé de classe pour les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et les tricycliques concernant le risque des fractures osseuses en cas d'utilisation.

Stilnox, c'est un avis défavorable aux modifications de la rubrique 4.6. La firme a demandé de rajouter des cas sévères des dépressions respiratoires qui ont été rapportés quand le zolpidem est administré avec d'autres antidépresseurs à la fin de la grossesse. De ce fait le groupe grossesse a donné un avis défavorable en disant que l'information existait déjà et que le nouveau libellé n'apportait rien de plus à la rubrique 4.6.

M. BAKCHINE : Le Stilnox, en plus, n'est pas un antidépresseur. Je pense que le terme était une mauvaise traduction d'autres déprimeurs respiratoires.

Evaluateur de l'ANSM : Sufentanil Aguetant : modification des RCP pour aligner au RCP des Sufenta, produit de princeps.

Le dernier, topiramate Mylan, c'est pareil : actualisation du RCP suite aux modifications du RCP du produit de princeps Epitomax à la suite d'un *Worksharing* pédiatrique.

▪ Condition de prescription et délivrance

M. LECHAT : Comme nous en avons discuté lors de la précédente Commission, on vous représente le dossier trimétazidine pour savoir s'il faut modifier les conditions de prescription et délivrance.

Je vous rappelle que le résultat de l'arbitrage européen a été que finalement, on a obtenu la suppression des indications en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) et en ophtalmologie, et une restriction de l'indication en cardiologie aux patients symptomatiques angineux restant symptomatiques malgré un traitement par les traitements habituels de première intention sans spécifier quels sont-ils ; ceci sur la base des trois principales études récentes (Trimpol, Sellier et Vasco), plus quelques études supportives en association aux inhibiteurs calciques.

Je vous rappelle les principaux résultats de l'étude Vasco, la plus grande étude qui avait été réalisée à la demande de l'Agence, qui ne montrait pas de résultats significatifs sur la durée totale de l'exercice qui était le critère principal d'évaluation en intention de traitement et qui ne montrait que des résultats significatifs qu'en per protocole avec la dose 140 mg.

L'analyse, cependant, de l'ensemble des données sur les patients symptomatiques sur l'ensemble de ces trois études et des études avec les antagonistes calciques, notamment sur les seuils de survenue de la douleur angineuse lors de l'exercice, montrent des résultats significatifs qui ont été considérés comme suffisamment intéressants pour justifier la conservation de l'indication chez les patients symptomatiques.

Nous avons proposé des modifications de RCP qui sont :

- une restriction de la posologie chez les insuffisants rénaux modérés, ceci étant, cette restriction fait l'objet d'une étude de pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal pour calibrer la restriction de posologie ; en effet, il n'y a pas de données pour justifier exactement le degré de restriction ;
- des contre-indications dans la maladie de Parkinson puisque je vous rappelle que le principal effet indésirable qui avait motivé la révision du bénéfice / risque est la survenue du syndrome parkinsonien ; c'est un ajout de cette contre-indication ; et
- un renforcement des mises en garde avec le libellé : « La trimétazidine peut induire ou aggraver des symptômes parkinsoniens qui doivent être régulièrement recherchés, surtout chez les sujets âgés. En cas de doute, les patients doivent être adressés à un neurologue pour des examens approfondis. »

C'est une modification du RCP pour renforcer la vigilance chez les patients qui sont sous traitement et chez qui apparaissent des syndromes parkinsoniens qui, en règle générale, sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Parmi les mesures postarbitrage, on a demandé :

- une étude de pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal ;
- une étude *Post-Approval Safety Study* (ou les études *PASS*) pour mieux cerner l'incidence des syndromes parkinsoniens ;
- une étude d'utilisation pour vérifier que les restrictions d'indications seront bien respectées ; et
- une discussion pour savoir si une étude chez l'angineux était nécessaire pour avoir une idée de l'efficacité et de la sécurité chez les patients angineux.

Après discussion au *CHMP*, on a décidé que l'on n'allait pas imposer cette étude qui avait été proposée par les laboratoires Servier. Ils la feront peut-être chez les patients postangioplastiques ; c'est-à-dire que nous avons gardé notre avis défavorable. Pour nous, l'avis ne pouvait pas être favorable conditionnellement à la réalisation de cette étude. C'est pour ça que pour nous, le fait de faire cette étude ne changeait pas le problème.

Sur les chiffres de vente, il y a une réduction des chiffres de vente de janvier 2010 à mars 2012. Depuis le premier avis de la commission d'AMM, les ventes ont considérablement diminué. En 2012, ça continue avec à peu près 200 000 boîtes délivrées en avril-mai 2012.

La question qui se pose aujourd'hui est : quel est votre avis sur la modification des conditions de prescription et délivrance aux vues de la restriction de l'indication ? Je vous le rappelle, c'est en association dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine stable, insuffisamment contrôlée ou présentant une intolérance au traitement de première intention.

On vous a rappelé ici les critères habituels de classement des médicaments à prescription réservée à certains spécialistes :

- contraintes de mise en œuvre du traitement (surveillances particulières, examens...) ;
- spécificité de la pathologie qui nécessite un diagnostic fin ou quelques examens complémentaires ;
- caractéristiques pharmacologiques du médicament (c'est par exemple l'adaptation chez l'insuffisant rénal) ;
- degré d'innovation du médicament ; et
- tout autre motif de santé publique.

L'idée générale est que notre souhait était de restreindre au maximum la prescription du médicament compte tenu, pour nous, du rapport bénéfice / risque défavorable. Le *CHMP* a décidé le maintien de cette indication chez les patients symptomatiques angineux.

La question est : est-ce que l'on continue dans cette logique de restriction de la prescription pour être sûrs que ce sont les cardiologues qui prescrivent correctement chez les patients qui résistent bien au traitement ? Est-ce que le traitement de première intention est correctement donné, les bonnes doses... ?

M. VITTECOQ : Je trouve qu'il y a un élément qui manque dans les arguments pour retirer un médicament. « Tout autre motif de santé publique », on peut y mettre ce que l'on veut dedans. Pour moi, le truc le plus important est que cela concerne la perte de chances ; c'est-à-dire qu'un patient ayant une cardiopathie sévère, pour moi c'est un peu une perte de chance que de lui donner... C'est important d'avoir un avis spécialisé pour donner le meilleur traitement au patient.

M. THERY : Je crois qu'il y a une chose qu'il faut bien comprendre, c'est que le traitement de l'angine de poitrine stable a pendant longtemps été de faire immédiatement une coronarographie, puis un geste de revascularisation si c'est possible. Ça a été le dogme pendant longtemps. Ça a été complètement remis en question avec l'étude *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation (COURAGE)* qui était parue dans le *New England* où les malades ont été randomisés. La moitié a subi la coronarographie et le reste, l'autre moitié avait eu simplement un traitement médical. Les critères principaux étaient la mortalité toutes causes et l'infarctus du myocarde ou mortalité par infarctus du myocarde – je ne sais plus le détail. Ça a été absolument match nul ; c'est-à-dire que le traitement médical faisait tout aussi bien que le traitement agressif. Le traitement médical consiste à donner des statines, à donner des antiagrégants et à donner des antiangineux parmi lesquels se trouve le Vastarel. Il y en a d'autres, bien sûr. Il y a les dihydropyridines ; il y a les bêtabloquants...

Quand on regarde les études qui ont été faites, en particulier l'étude Vasco, visiblement, c'est efficace chez les malades qui sont symptomatiques. Le péché mortel était que c'était un critère qui n'avait pas été inclus au départ. C'étaient quand même 82 % des malades qui avaient été symptomatiques.

Par ailleurs, il y a eu les méta-analyses et surtout celles en réseau. M. LIEVRE en avait parlé. Il paraît que c'est assez respecté. C'était la comparaison entre le placebo, le Vastarel et les autres antiangineux. Tous les antiangineux, y compris le Vastarel, ont fait mieux que le placebo pour ce qui est des critères habituels sous-décalage de ST, durée de l'effort... Le Vastarel a fait exactement la même chose que les dérivés nitrés longue action.

Je crois que tout ça mis bout à bout montre que le premier est efficace. Quand on regarde les effets indésirables, c'est surtout le parkinson. J'ai vu que ça donnait 0,36 cas sur 100 000 de syndrome parkinsonien généralement réversible. Ça ne fait pas beaucoup. Parmi les gens qui ne sont pas réversibles, la question a été posée de savoir, comme c'étaient les gens âgés, si ce n'est pas une maladie de Parkinson qui apparaissait.

Pour finir, il n'y a vraiment presque rien pour la sécurité. Le produit est efficace. Je ne vois pas du tout pourquoi il serait réservé aux praticiens spécialistes. Ça peut absolument être donné par un généraliste.

M. CARON : A partir du moment où cette indication persiste, je comprends difficilement également que l'on prive les généralistes de ce médicament. En effet, les alternatives, tout compte fait, sont relativement rares. Certaines sont à risque. Ainsi, je pense au nicorandil que l'on a étudié récemment en pharmacovigilance, qui occasionne tout de même un risque d'ulcération, de perforations diverses, parfois nombreuses et qui est, à mon avis, tout aussi grave qu'un syndrome parkinsonien.

Réserver cela à des spécialistes alors que la pathologie est tout compte fait une pathologie qui est prise en charge en médecine générale, puisqu'il s'agit d'Angor d'effort, c'est à dire d'angor stable, je ne vois pas l'intérêt d'aller réserver ça aux spécialistes. Je pense donc que les généralistes doivent pouvoir prescrire ce produit.

M. REVEILLAUD : Je crois que c'est faire beaucoup d'honneurs au produit que de le réserver aux spécialistes. Vous avez vu la baisse sur la courbe de prescription en quelques mois. Effectivement, les généralistes prescrivaient beaucoup en ORL, ophtalmologie, vertige. Cette descente-là prouve bien que les généralistes ont parfaitement suivi le mot d'ordre. Ils suivront la même chose avec les restrictions, la pondération au niveau cardiologique. Les généralistes n'utilisent pas ça en cardiologie.

M. BERGMANN : C'est une situation assez inédite et que l'on va peut-être revoir souvent. On a pris une décision. L'arbitrage européen ne nous suit pas. Peut-être qu'à l'Europe, "ils sont trop nombreux, ils sont là depuis trop longtemps". Toutefois, ça me turlupine.

Par exemple, M. LECHAT nous a très bien montré que les résultats sont médiocres. La seule fois où l'on a réussi en per protocole à sortir des résultats positifs (à sortir le p magique), c'est à 140 mg. La posologie recommandée est 70 mg. De ce fait, on va l'indiquer à la posologie qui ne marche pas. Déjà rien que ça, ça m'embête.

Par ailleurs, je veux bien que le nicorandil ne soit pas le meilleur exemple des traitements de l'Angor stable. Par contre, si ça fait comme les nitrés (qui ne font pas grand-chose puisque l'on a bien dit qu'il y avait une espèce d'accoutumance aux nitrés), je préfère les nitrés qui ne donnent pas de Parkinson à un médicament qui en donne. Les chiffres que vous avez rappelés, M. THERY, ne sont pas ceux de l'étude dont vous nous avez vaguement parlé la dernière fois, sur l'apparition d'un traitement antiparkinsonien dans les suites des mises en route d'un traitement par Vastarel qui n'est pas de 0,3 pour 100 000, mais qui est de plusieurs pour cents de malades.

Par conséquent, le risque de Parkinson existe. Il n'existe pas pour d'autres médicaments de la classe. Le médicament va être utilisé à une posologie infra-efficace. On n'a pas le droit de dépasser (puisque maintenant, on a des peurs si l'on augmente la dose).

Pour finir, les alternatives sont... Déjà, il est vrai que ça a baissé. Toutefois, qui ici peut me dire qu'il y a 200 000 angors stables symptomatiques en France (c'est-à-dire 200 000 malades qui ont une persistance des douleurs après avoir probablement été coronarographiés parce que quand on a une persistance des douleurs on a tôt ou tard une coronarographie) ? Ils ont eu la tentative des bêtabloquants, les nitrés, les calciques et il en reste encore 200 000 qui ont toujours mal et qui sont améliorés avec ce truc-là ?

Ça reste des prescriptions abusives, à mon avis, compte tenu du petit effet du médicament, et des indications extrêmement délicates. En effet, quand on se met à manier un médicament de cinquième ligne chez des malades recevant déjà un IEC, un bêtabloquant, un calcique plus un symptomatic vasodilatateur, on est dans la thérapeutique cardiologique de haute voltige. Je trouve que 200 000, c'est encore trop et que ce médicament devrait être réservé même aux cardiologues hospitaliers, manchots, borgnes, gauchers !!!

M. THERY : Vous caricaturez énormément.

M. BERGMANN : Oui.

M. LECHAT : Juste une précision. J'avais dit per protocole. Il y a le per protocole, mais ce n'est pas ce qui est affiché. Le SP est *Symptomatic Patients*.

M. BERGMANN : Néanmoins, il n'y a que le 140 mg qui marche et la posologie recommandée est 70 mg.

M. LECHAT : Nous sommes bien d'accord.

M. THERY : Pour ce qui est de syndromes parkinsoniens – je n'étais pas là la fois dernière, mais j'ai regardé ce qui est écrit – l'incident est de 0,36 pour 100 000 patients (c'est page 45 ; c'est écrit ; je ne fais que répéter). Il faut demander à M. CARON ce qu'il pense de ça.

M. BERGMANN : Il est vrai que c'est écrit. Toutefois, j'aimerais bien que l'on nous donne les résultats de cette étude qui étudie l'apparition des prescriptions d'antiparkinsoniens dans les mois qui ont suivi les prescriptions de Vastarel et dont on nous a dit qu'elle avait été fournie par la firme, dans le dossier européen.

M. LECHAT : Je crois que l'on nous avait répondu que ça n'avait pas montré d'augmentation. Je ne crois pas.

M. BERGMANN : La dernière fois, on nous a dit qu'il y avait une augmentation (faible, mais augmentation quand même) des prescriptions d'antiparkinsonien chez les malades qui recevaient du Vastarel. C'est ce qui a été dit ici.

M. TRINH-DUC : En termes de remboursement il est positionné comment ce produit ? Toujours remboursé ? Est-ce que la chute est due au déremboursement ou à la modification des pratiques ?

M. LECHAT : Je crois qu'il est déremboursé.

M. VITTECOQ : Il est déremboursé mais récemment.

Mme COHN : Il y a eu un avis de la Commission de transparence en octobre 2011 avec une proposition de Service Médical Rendu (SMR) insuffisante pour l'indication dans l'Angor. De ce fait, il devrait normalement être déremboursé.

M. DOUCET : M. BERGMANN, j'adhère à ce qu'il dit. A la limite, c'est un combat d'arrière-garde dans la mesure où maintenant, on est bien obligé... On l'a puisque l'Europe nous le remet.

Je suis tout à fait d'accord avec ce que dit M. REVEILLAUD. Il est vrai que pour une nouvelle molécule qui sort sur le marché (on l'a vu pour un autre produit), le fait d'être plus stricts sur les conditions de prescription et délivrance fait qu'il va y avoir une surveillance...

Là à l'inverse, pour une vieille molécule, le fait de la réserver à une catégorie de spécialistes... va lui donner une valeur qu'il n'a pas. Derrière le côté juridique, il y a la portée du message que l'on veut donner.

Le but est de savoir quelle est la meilleure manière de limiter la prescription de ce produit et qu'il meurt de lui-même petit à petit. Ce n'est pas si mal que ça. Quand vous dites qu'il y a encore 200 000 et quelques, c'est que vous avez aussi là-dedans des tas de patients qui l'avaient depuis un certain temps, chez qui cela n'a pas pu être retiré. Ce sera retiré petit à petit. Je pense que là, le délai est peut-être un peu trop court.

Par la suite, la question est de savoir : est-ce que le fait de le maintenir ouvert fasse qu'il va, avec des informations appropriées, diminuer de lui-même ? Je ne suis pas persuadé que dans le milieu cardiologique, avec un fort marketing, il n'y ait pas une prescription un peu plus... Ce que l'on voit pour un certain nombre d'autres molécules – je n'ai rien contre la prescription des cardiologues – n'est pas forcément plus rationnel que celles de médecins non spécialistes dans certains domaines.

M. REVEILLAUD : La question n'est peut-être pas tellement de savoir s'il faut le réserver aux spécialistes ou aux généralistes mais de savoir ce que les cardiologues pensent. Si réellement le produit n'est pas efficace, nous, on est derrière vous.

M. LIEVRE : L'Europe nous dit que ça a été efficace. On n'a pas le choix que de l'accepter à l'heure actuelle.

Personnellement, je ne suis pas persuadé de l'efficacité de ce produit qui n'apparaît que dans des analyses en sous-groupes à la posologie double qui n'est pas celle qui est dans l'AMM... Je crois que l'on peut avoir des doutes certains. Toutefois, cela ne change rien. Que ce soit restreint à la prescription par des cardiologues ou ouvert à tout le monde chez des patients bien délimités, à mon avis, ça ne change pas grand-chose.

M. REVEILLAUD : Si c'est efficace pour l'Europe, la question est simple. Les généralistes sont tout à fait capables de le prendre en gestion aussi. M. DOUCET me soutient. On s'apercevra très vite, les généralistes s'apercevront très vite que ce n'est pas très efficace à ces doses-là, comme le dit M. BERGMANN.

M. LIEVRE : Je pense que l'essentiel est d'attirer l'attention des prescripteurs sur le risque assez rare de syndrome parkinsonien. En effet, il semble que jusque-là, c'est quelque chose qui était complètement méconnu. On considérait le Vastarel comme une douce thérapeutique sans limitation du fait des effets indésirables. Ça marchera peut-être. En tous les cas ce n'est pas toxique. C'était le discours lénifiant du laboratoire. Quand même, il y a des faits qui le démentent. Je crois que ce sont surtout ces faits qu'il faut porter à l'attention des prescripteurs. De cette façon, on ne va pas mettre en danger la santé publique en laissant le Vastarel libre de prescription pour les généralistes qui, après tout, peuvent aussi bien prendre en charge un patient qui a un Angor d'effort. Ce n'est pas très compliqué.

M. VITTECOQ : Ne raisonnons pas dans différents lobbies. Que ce soit généraliste, cardiologue, mon vote sera axé sur le bénéfice / risque pour le malade qui va recevoir le truc.

Par ailleurs, j'avoue qu'aujourd'hui, je n'ai pas exactement compris la dose qu'il fallait donner, les bénéfices, les risques... Je n'ai jamais prescrit de Vastarel de ma vie. Si jamais j'ai quelqu'un de mes proches qui est confronté à un problème comme ça, je prends l'avis d'un cardiologue, en espérant que le cardiologue saura s'il faut donner 70 ou 140. Je ne sais pas si ça sera plus. A la limite, le généraliste le saura peut-être plus.

M. LIEVRE : Il faut bien garder en tête que, comme le disait M. THERY, ce produit est un produit symptomatique. Les médicaments qui ont prouvé une efficacité sur le pronostic (sur la morbidité et la mortalité chez des patients qui ont une angine de poitrine) sont l'aspirine, les IEC à fortes doses, les bêtabloquants pas tellement – dans l'Angor, on n'a rien ; on n'a pas de preuves d'efficacité – et évidemment les statines.

Une fois que l'on a statines plus IEC fortes doses plus antiagrégant plaquettaire (que ce soit aspirine ou un autre), se pose la question de la morbidité et de la mortalité. Le reste, ce sont des médicaments symptomatiques. On sait très bien que quand les patients conservent des crises (ont encore des crises après avoir été traités par traitement médical dit « optimum »), très souvent ils ont une angioplastie.

M. BERGMANN : On ne part pas de 100 000.

M. VITTECOQ : On vote par écrit. Êtes-vous « pour » ou « contre » la restriction aux cardiologues ? Si vous vous abstenez, vous cochez « abstention ».

Résultats du vote pour le Vastarel :

- dix « contre » la prescription par les cardiologues ;
- huit « pour » la prescription par les cardiologues ; et
- quatre abstentions.

- **Médicaments de rhumatologie et antalgie**

Evaluateur de l'ANSM : Je vais vous parler aujourd'hui des modifications d'informations médicales des AMM des spécialités contenant de l'allopurinol. Ce sont les résultats d'une évaluation concertée entre la pharmacovigilance et le thérapeutique.

Je suis accompagné d'un évaluateur de l'ANSM qui travaille dans la pharmacovigilance et de Mme GOURAUD du CRPV de Lyon qui a fait le travail sur l'enquête sur les toxidermies graves puisque c'est de ça dont on va parler.

Je vous ai rappelé les indications de l'allopurinol : les hyperuricémies symptomatiques, traitement de la goutte...

Je vous ai fait un petit rappel sur l'historique de ce dossier, surtout pour les réactions cutanées qui sont un effet indésirable connu et qui ont été sous surveillance depuis 1998, avec une première enquête de pharmacovigilance qui avait été menée par le CRPV de Rouen. Ils s'étaient intéressés aux réactions d'hypersensibilité graves associées à l'allopurinol. Cette enquête avait porté sur une période de cinq ans (de janvier 1993 à décembre 1997) et avait conduit à des modifications substantielles du RCP et aussi à un communiqué de presse en mars 1999.

10 ans après, il y a eu une demande de modification de l'information, en avril 2009, faite par le laboratoire qui voulait renforcer, encore, ces libellés sur des réactions cutanées graves et sur les facteurs de risques potentiels qui étaient liés à ces réactions cutanées. Il y a eu une évaluation qui a été faite par le CRPV Henri Mondor. Cette Demande de Modification de l'Information (DMI) est passée en groupe rhumatologie-antalgie de septembre 2010. Il avait été émis un avis favorable au renforcement de l'information sur ces toxidermies dans le RCP et la notice.

En parallèle, une deuxième enquête de pharmacovigilance a été menée en novembre 2011. Elle portait sur une période de trois ans (de janvier 2008 à décembre 2010) et s'intéressait plus particulièrement aux toxidermies bulleuses graves (les Stevens-Johnson, les Lyell et les *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) ainsi qu'à l'analyse des facteurs de risques, qu'ils soient insuffisance rénale, les interactions médicamenteuses, la posologie ou le mésusage.

La conclusion du travail de Mme GOURAUD du CRPV de Lyon a été que l'incidence de ces effets indésirables restait élevée malgré le respect des recommandations d'adaptation de la posologie de l'allopurinol, qu'il y avait aussi une mauvaise connaissance de ces toxidermies graves cutanées qui empêchait une bonne prise en charge ou une bonne réaction et qu'il y avait aussi un mésusage. L'allopurinol était utilisé particulièrement pour traiter des hyperuricémies qui étaient asymptomatiques.

Une présentation des résultats de cette enquête a été faite au Comité technique de pharmacovigilance en novembre 2011 et avec une proposition sur trois axes pour essayer de modifier l'état de fait. C'était contrôler le mésusage avec des précisions sur les indications et les non-indications dans le RCP, avec une lettre au prescripteur.

Pour la prévention des risques, c'était une adaptation posologique avec une augmentation progressive des doses (la dose efficace qui devait être mentionnée en fonction de l'uricémie). Pour l'amélioration de la détection des toxidermies, c'était une information à mentionner dans le RCP de la notice.

A ce moment-là, le Comité technique a demandé l'avis du groupe rhumatologie-antalgie sur ces trois axes en janvier 2012. Le groupe rhumatologie a pris en compte également le travail qui avait déjà été fait lors de la précédente DMI. On a fait de nouvelles propositions afin de renforcer l'information sur les risques d'effets indésirables graves cutanés et leur prévention : un encart en en-tête du RCP, une modification de la rubrique 4.2, et une modification de la rubrique 4.4 qui viennent s'ajouter aux modifications déjà approuvées en rubriques 4.4 et 4.8.

Tout ce travail était programmé en Commission nationale de pharmacovigilance pour discussion avec une audition des laboratoires et la présentation desdites modifications de l'AMM en plus de celles de la DMI.

Il a été accepté :

- l'ajout d'un encart d'avertissement sur le risque de toxidermies graves au début du RCP (vraiment en en-tête),

- une mention en 4.2 (dans la rubrique posologie) de l'augmentation progressive de la posologie qui n'était pas mentionnée avec une initiation à faible dose,
- la suppression dans le paragraphe en en-tête 4.4 de la valeur seuil de l'hyperuricémie asymptomatique à 90 mg/l, et
- un ajout dans la notice de la mention d'arrêt immédiat du traitement en cas d'éruptions cutanées.

Suite à ces discussions, il a été aussi proposé d'harmoniser les posologies maximales d'allopurinol qui étaient actuellement de 300 mg (en tout cas en national) avec les posologies et les recommandations européennes. Notamment, il y a un allopurinol qui est arrivé en reconnaissance mutuelle, l'allopurinol Teva, qui avait des posologies maximales qui pouvaient aller jusqu'à 900 mg.

Nous avons les modifications que nous vous proposons pour discussion avec l'encart d'alerte qui est vraiment placardé au début du RCP. Il y a déjà des petites modifications qu'il faudra apporter. On a déjà eu aussi un peu de retours sur les modifications.

Pour la modification 4.2, comme vous le voyez, alors qu'au départ on mettait une posologie usuelle de 100 à 300 mg/j, là ce qui est mis en avant, c'est de déterminer la posologie en fonction de l'uricémie, de débiter le traitement à une posologie initiale de 100 mg/j avec une augmentation progressive. Là, on dépasse le cadre des 300 mg/j avec le libellé européen qui veut que la posologie usuelle varie de 2 à 10 mg/kg/j soit :

- 100 à 200 mg dans les cas légers,
- 300 à 600 mg dans les cas modérés, et
- 700 à 900 mg dans les cas sévères.

Une mention aussi est faite pour la posologie chez l'enfant.

Pour la modification de la rubrique 4.4, il y a suppression de la valeur seuil de l'hyperuricémie asymptomatique. On a également ce qui avait été rajouté au niveau de la DMI.

Pour ce qui est de la rubrique 4.2, il est recommandé de débiter le traitement – M. VIAL, qui fait partie de la Commission nationale, nous a dit : « A la limite, il vaudrait mieux rappeler que c'est pour limiter le risque de toxidermies graves. Est-ce que l'on recommande de débiter le traitement ou est-ce que l'on donne au médecin le devoir de débiter le traitement ? » Toute la question est là : est-ce que l'on recommande ou est-ce que l'on dit : « Le traitement doit être débiter pour limiter le risque de toxidermies graves » ?

La question suivante que je vous pose est : au niveau de la dose permettant d'atteindre l'uricémie, est-ce que l'on doit atteindre un objectif chiffré ou est-ce que l'on doit juste mentionner une valeur satisfaisante ? Dans les recommandations actuelles de l'*European League Against Rheumatism (EULAR)*, ce maintien de l'uricémie à 60 mg/l est indiqué tel que.

Dans la modification de la rubrique 4.4, le gros paragraphe « en cas de survenue d'une éruption cutanée... » il faut rajouter « grave ». En cas d'une éruption cutanée grave ou d'autres signes d'hypersensibilité, l'allopurinol doit immédiatement être arrêté. Sa reprise est définitivement contre-indiquée.

Nous avons remis tout ce qui concerne le *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*. Dans les précautions d'emploi, nous avons aussi mentionné « pour les patients atteints de goutte » – je fais le parallèle avec ce qui se passe avec la colchicine. Nous avons désormais un comprimé sécable de colchicine (en tout cas pour le Colchimax). Nous avons fait mention de ces nouvelles posologies qui peuvent être utilisées, des posologies plus faibles.

Nous en avons profité aussi pour ajouter qu'un traitement par AINS pouvait être utilisé à la place de la colchicine. C'était aussi une réflexion qui avait été faite avec la pharmacovigilance.

Pour la prophylaxie, nous avons augmenté la durée puisqu'au départ, nous mentionnions dans l'AMM nationale que c'était aux deux ou trois premiers mois de traitement. Les recommandations vont maintenant jusqu'à au moins six mois.

La modification de la rubrique 4.8 est essentiellement due à la DMI où nous renforçons encore une fois tout ce qui a trait aux effets indésirables graves cutanés.

Le paragraphe sur les études pharmacogénétiques avait été vu lors de la précédente DMI par le CRPV d'Henri Mondor et avait été acceptées telles que. Actuellement, un travail est fait au niveau de l'Europe pour mentionner ce libellé sur le facteur de risque sur le *Human Leukocyte Antigen (HLA)*, bien que ça ne concerne que des populations très particulières.

M. BAUMELOU : C'est un dossier passionnant parce que c'est un grand médicament. Sur le fond, je suis tout à fait d'accord avec ce qui est proposé de renforcer l'information.

L'analyse est très difficile dans mon opinion car il y a trois grands prescripteurs d'allopurinol. *Grosso modo*, leurs objectifs et leurs manières de prescrire sont différents.

- Les premiers sont les rhumatologues qui parlent de goutte primaire (la vraie goutte). L'objectif principal est de prévenir une nouvelle crise de goutte.
- Les deuxièmes sont les néphrologues qui voient des hyperuricémies secondaires (nous en voyons beaucoup). L'objectif est d'éviter la crise de goutte mais avec des niveaux d'uricémie qui sont très élevés puisqu'à ma connaissance, on n'a jamais démontré que dans les hyperuricémies secondaires, il y avait une augmentation du risque de goutte en-dessous de l'ex-110 mg (c'est-à-dire 600 à 610 μ mol).
- Les troisièmes sont les cardiologues et les généralistes qui sont en phase d'hyperuricémie secondaire ou d'hyperuricémie primitive modérée. Ce n'est pas une critique mais je le pense vraiment. Je ne suis pas sûr qu'ils aient un quelconque objectif lorsqu'ils prescrivent de l'allopurinol dans ces cas-là. Il n'y a pas d'indication.

Je suis étonné quand on nous dit : « Il y a un respect des modifications de l'information ». Il n'y a pas de respect des modifications de l'information. Tous les jours, je vois des prescriptions initiales dans des hyperuricémies secondaires modérées à 200 mg/j, alors que la posologie de 50 mg/j serait amplement suffisante.

Deuxièmement, il y a une méconnaissance, chez le sujet âgé, de la réduction de la fonction rénale avec des posologies initiales – là vraiment, on ne connaît pas l'objectif de la prescription – avec des posologies également élevées alors que 50 mg/j seraient également suffisants.

Je ne savais même pas que des posologies de 600 à 900 mg/j existaient. On admet qu'en insuffisance rénale – là je parle sous le contrôle des pharmacovigilants, ils diront si c'est vrai ou si ce n'est pas vrai ; j'ai toujours enseigné que chez l'insuffisant rénal – la toxidermie, même si elle était immuno-allergique, était dose-dépendante. C'était un phénomène qui était augmenté par des posologies élevées. Quelle est la base qui nous permet de parler de posologies de 600 à 900 mg/j ? Je dois avouer que ce sont les hématologues. Ce sont les quatrièmes prescripteurs.

Les rhumatologues n'aiment pas beaucoup cela, mais dans ce qu'il est possible de prescrire au lieu de prescrire un AINS, c'est prescrire éventuellement une corticothérapie courte pour la prévention de la crise de goutte ou même pour la crise de goutte confirmée. En particulier, ça se fait chez l'insuffisant rénal. Ce n'est dans aucun document officiel. Ils sont très allergiques à introduire ça dans leurs recommandations. Toutefois, c'est un produit merveilleux mais horriblement mal prescrit et à des doses épouvantables et par des gens qui ne savent pas ce qu'ils traitent. C'est comme les lipides.

Evaluateur de l'ANSM : Juste pour répondre à M. BAUMELOU, pour cette augmentation de dose qui vous apparaît... Ce qui se passe, c'est qu'à la dose de 300 mg/j telle qu'elle est mentionnée actuellement dans les RCP français, il y a moins de la moitié des patients qui atteint cette valeur cible qui était mentionnée.

M. BAUMELOU : Parce qu'ils ne veulent pas !

Evaluateur de l'ANSM : Nous savons que les prescripteurs augmentent au-delà de 300 mg. C'est la réflexion qui a également eu lieu à l'Europe avec ces recommandations de l'*EULAR*.

M. BAUMELOU : C'est essentiellement parce que l'observance des traitements est mauvaise vu que les malades ne savent pas pourquoi on leur prescrit ça. On a des études observationnelles qui disent qu'à 300 mg, les patients ne sont pas contrôlés. On sait fort bien que sur cette population-là, c'est extrêmement rare d'avoir à monter au-dessus de 200 mg/j.

M. BOUR : Je voulais intervenir parce que dans ces syndromes d'hypersensibilité, le rôle du patient est très important en termes d'évitabilité de conséquences. Par conséquent, l'annexe 3 (la notice) devrait particulièrement être bien rédigée pour essayer de prévenir l'arrêt le plus rapide possible du médicament en cas de survenue de certains symptômes, notamment de l'atteinte cutanée. Le rôle du patient va être essentiel. Dans ces syndromes d'hypersensibilité, on sait très bien que si l'on attend, ça devient très grave dans une grande partie.

Le rôle du groupe de travail sur la rédaction de l'annexe doit être d'une précision extrême pour donner l'information aux patients qui permettra d'arrêter au plus tôt le médicament et de consulter son médecin.

Evaluateur de l'ANSM : Je ne vous ai pas présenté la notice, mais cette dernière a été revue lors du groupe de travail et a été présentée aussi en Commission nationale de pharmacovigilance où vous y étiez M. BOUR.

M. BOUR : Je ne suis pas à la Commission de pharmacovigilance.

Evaluateur de l'ANSM : Ou au Comité technique. Pour le coup, les messages qui sont martelés pratiquement une ligne sur deux sont : « Dès éruption, arrêtez immédiatement le traitement, prenez un avis... »

M. BIOUR : On ne l'a pas vu.

Evaluateur de l'ANSM : Maintenant, est-ce que ça va être suffisant ? Je ne sais pas. Vous avez normalement la notice qui est mentionnée dans l'ordre du jour de la commission d'AMM.

M. REVEILLAUD : J'aimerais que l'on revienne à la diapositive numéro 7, sur ce qui avait été proposé par... Je crois, comme l'évaluateur de l'ANSM, qu'il faut ne pas recommander. On doit débiter avec la dose la plus faible possible.

Il y a deux bémols que j'ajouterai. Ça m'embête de voir augmenter toutes les une ou deux semaines ces doses-là. Ça incite vraiment à l'augmentation de la dose, surtout si l'on fixe une limite à 60 mg. Nous, généralistes, après une crise de goutte effectivement traitée par la colchicine, on donne du Zyloric et on recontrôle plus tard. Il y a des patients qui sont extrêmement sensibles à des doses de 100 mg. On ne se polarise pas là-dessus, sur des prises de sang d'une à deux semaines qui vont justifier l'augmentation. On aura des problèmes de toxidermies avec un 300 mg en trois semaines de temps. Il faut supprimer ces délais, ces trucs fixes, à mon avis.

M. VITTECOQ : Vous mettriez tous les un à deux mois, c'est ça ?

M. REVEILLAUD : Tous les un à deux mois effectivement et une augmentation à voir. C'est le généraliste qui va gérer. Là, tout à fait d'accord pour le risque de mésusage, c'est vrai qu'il y a trop de généralistes peut-être qui prescrivent inconsidérément sur des chiffres.

Il était également question de mentionner l'hyperuricémie asymptomatique modérée comme une contre-indication, d'accord. Il existe toutefois des cas particuliers où le traitement des hyperuricémies asymptomatiques sévères nécessite un traitement à l'allopurinol. Qu'est-ce qu'un truc sévère ? Est-ce qu'il faut donner les chiffres ou surtout pas de chiffres ? Sévère, c'est 1,5 N ou... je ne sais pas.

M. BAUMELOU : A ma connaissance, il n'y a qu'une étude (et encore elle est très ancienne dans la littérature) épidémiologique qui montrait que le risque de faire une crise de goutte dans l'année qui suivait était uniquement pour des uricémies supérieures à 110 mg/l. Le risque n'était démontré que pour des uricémies supérieures. Ce sont finalement des chiffres dans les hyperuricémies secondaires ou les hyperuricémies primitives modérées. C'est pour ça que je disais tout à l'heure que nous ne savons pas bien ce que nous traitons. Le patient est très demandeur, ça c'est sûr. Par ailleurs, il y avait aussi toute cette discussion sur : est-ce que c'est un facteur de risque ou non de maladie cardiovasculaire ?

M. VITTECOQ : Sur ce que disait M. REVEILLAUD sur la fréquence de suivi, un à deux mois, ça vous irait ?

M. CARON : J'ai peur que ce 60 mg/l n'amène à une surenchère. En effet, tout compte fait, dans la prise habituelle, quotidienne d'une hyperuricémie symptomatique, bien souvent c'est plus l'objectif de 70 mg/l que se fixent les praticiens que 60 mg. On va ici fixer un objectif de 60 mg que l'on incite effectivement à respecter. On va inciter à augmenter des posologies, alors que beaucoup de patients, à 70 mg, ne font plus de crise de goutte. Je crois qu'insister sur 60 mg, c'est pousser à la consommation, pousser à l'élévation des posologies de l'allopurinol, alors que l'effet indésirable est probablement dose-dépendant. Je pense que cette indication de 60mg/l est une incitation "à risque" dans le RCP tel qu'on le propose actuellement.

Par ailleurs, j'ai cru lire « uricémie dès 24 heures » dans le RCP qui nous est proposé. Bien sûr, ce n'est pas uricémie dès 24 heures.

M. MASSON : Je confirme que le signal de danger extracellulaire de l'urate de sodium mettant en jeu l'inflammasome et ses différentes composantes est à partir de 70 mg/l ou 420 µmol/l.

Il est vrai que maintenant, avec l'alternative de l'allopurinol pour ce nouveau médicament qui est autorisé et qui entraîne aussi des complications cutanées, on le sait maintenant. A vouloir aller à 50 ou 60 mg/l, on fait des escalades dans les traitements ou l'on passe d'un traitement à l'autre, alors que l'on en n'aurait pas besoin par ailleurs.

M. VITTECOQ : Finalement, la suggestion serait de supprimer la valeur... ?

Evaluateur de l'ANSM : Est-ce que l'on supprime le seuil ou est-ce que vous voulez voir apparaître un seuil à 70 ? La question est là.

M. BERGMANN : Ce que l'on a l'air de comprendre, c'est que finalement la décision dépend non tant du taux que de l'évolution clinique, du suivi. Il est vrai que mettre un seuil, c'est inciter à l'obstination pour

l'atteindre. Il y a des gens qui ne l'atteindront jamais, qui vont avoir des doses faramineuses mais qui ne feront jamais de crise de goutte. On est dans une espèce de course...

Le problème est : est-ce qu'il ne faudrait pas ne pas supprimer le seuil mais aussi, parallèlement, réfléchir hors du RCP, à des recommandations peut-être avec la HAS sur la prise en charge de la goutte et de l'hyperuricémie ?

Finalement, quand on voit le nombre de prescriptions de Zyloric chez des gens qui n'ont jamais fait de crise de goutte et à qui malheureusement, un jour, on leur a dosé l'acide urique (et c'est parti) ou des gens qui ont des facteurs de risques... je trouve que c'est plus un problème de recommandation générale que de RCP strictes de ce produit.

M. CARON : Se fixer comme objectif un objectif clinique, thérapeutique, c'est-à-dire la disparition ou la minimisation des crises de goutte me paraît déjà raisonnable et de bon sens pour un praticien.

M. VITTECOQ : C'est-à-dire que si c'est la goutte articulaire, on commence à 100 mg, si je comprends bien. On ne réaugmente que si jamais il y a des crises qui apparaissent sous...

M. CARON : En pratique, c'est comme ça que c'est fait à mon avis. On essaie de minimiser la fréquence de ces crises au maximum, sans parfois pouvoir toujours écarter une crise de goutte annuelle. C'est ça l'objectif en pratique.

M. VITTECOQ : C'est début à 100 mg avec un objectif en fonction de la réponse clinique.

M. MASSON : Là, je ne suis pas d'accord parce que l'allopurinol a été réétudié de façon très importante comme comparatif versus le febuxostat. On s'est aperçu que quand on a introduit l'allopurinol ou un autre traitement équivalent, on a très souvent des crises les six premiers mois, même si l'on donne un AINS en même temps ou de la colchicine en même temps.

De ce fait, le critère clinique n'est pas suffisant. Toutefois, il est vrai que l'on a comme objectif d'arriver en dessous de 70 mg/l pour parler en ancienne unité.

La période initiale d'instauration du traitement est polluée par des crises ou des crissettes de goutte. C'est naturel. C'est d'ailleurs pour cela que maintenant, comme l'évaluateur de l'ANSM l'a écrit à juste titre, on passe de trois à six mois pour les traitements préventifs pour éviter ces crises.

Sinon, pour la corticothérapie par rapport à ce qui était dit tout à l'heure, chez un sujet âgé, on peut donner de la prednisone ou faire une infiltration pour traiter une crise de goutte. Le problème est si l'on donne des corticoïdes à faibles doses pendant longtemps, cela favorise les dépôts de tophus, notamment en intradermique ou sous-cutané. C'est très désagréable pour le patient. Par contre, en crise aiguë, bien entendu la corticothérapie est une alternative sur sept à dix jours uniquement. Toutefois, ça ne répond pas à la question d'être obligé de donner un traitement pendant six mois quand on introduit l'allopurinol ou un médicament équivalent.

M. VITTECOQ : Ce que vous venez de dire ne va pas contre le fait de dire que l'on pourrait suivre sur des critères cliniques. Si l'on dit qu'à l'initiation du traitement, des crises peuvent encore survenir...

M. MASSON : Non parce que si l'on tombe à 40 ou 50 mg/l, si l'on diminue de trop, on traite trop. Par ailleurs, 100 mg d'allopurinol n'est pas suffisant.

Je m'insurge contre ce qui a été dit tout à l'heure. En effet, à 300 mg, les patients compliants peuvent avoir encore des taux d'acide urique élevés dans le sang. Il est vrai qu'il faut parfois utiliser les doses plus élevées. Ce n'est pas très fréquent. A Lariboisière qui est un centre de référence, avec M. BARDIN, il est vrai qu'ils ont l'habitude d'utiliser des doses 600 voire 900 mg en tenant compte, bien entendu, de la clairance de la créatinine. Ça permet de contrôler des patients. Il y a des gouttes qui sont réfractaires. Il faut donner un seuil pour l'uricémie, mais en dessous de 70 mg/l ou 420 µmol/l. Vous savez qu'il suffit de multiplier par six pour avoir la conversion ancienne unité / nouvelle unité. Pour une fois, c'est très simple.

M. BAUMELOU : Ça, c'est le rhumatologue qui parle. Ça doit être des gouttes primaires qui représentent à peu près un pour mille des patients à qui l'on prescrit de l'allopurinol. C'est tout à fait réel. De plus, ces doses sont utilisées par les rhumatologues parce qu'on leur a supprimés tous les uricosuriques. Ils en étaient aussi complices.

M. VITTECOQ : Je suggérerais que l'augmentation des doses devrait faire l'objet d'un avis spécialisé.

M. BAUMELOU : Si vous réservez aux rhumatologues l'usage de l'allopurinol...

M. VITTECOQ : Non, mais prendre un avis. Comment on peut conclure évaluateur de l'ANSM ?

Evaluateur de l'ANSM : Là, je n'ai pas d'idée. J'entends tous les arguments qui sont tous aussi bons les uns que les autres. Je crois que M. BAUMELOU a raison. La difficulté vient de ce que ce ne sont pas les mêmes objectifs qui sont pour tous les prescripteurs.

Là aussi, il va falloir faire attention. Soit on est dans la perspective des recommandations qui existent (que ce soit les recommandations anglaises, que ce soit les recommandations de l'*EULAR* qui sont, elles, beaucoup plus sévères et qui sont axées, non pas sur les signes cliniques mais effectivement sur des investigations (là c'est du 60 mg/l ou 360 µmol)), qui commencent avec des doses très faibles et qui vont jusqu'à des doses de 900, soit on sort carrément du cadre. Toutefois, on va se retrouver à chaque fois en difficulté à l'Europe pour dire pourquoi l'on ne suit pas ces recommandations.

C'est ce qui s'est passé pour allopurinol Teva. Pour ce dernier, on a essayé de défendre la position française de ne pas dépasser ces 300 mg. On a perdu, en définitive.

M. BAUMELOU : Je trouve que le suivi des recommandations est quelque chose d'hyperimportant. On se retrouve avec des recommandations de la société de rhumatologie (de l'*EULAR*). Ils ont passé des mois et des mois à travailler dessus. On pond une AMM qui est discordante. Pour moi, qui travaille sur les recommandations dans d'autres instances, c'est insoluble.

M. VITTECOQ : Il est clair qu'il faut certainement qu'il y ait une recommandation. Il y a un consensus dans ce que l'on a entendu déjà pour dire : doit être débuté à 100 mg.

Evaluateur de l'ANSM : Si je synthétise, ce sera : doit être débuté. Ce que l'on peut faire pour essayer de ne pas aller contre les recommandations, c'est l'histoire du 60 mg. A la limite, dire : en dessous de 70 mg. On a quand même cette valeur, si vous êtes d'accord. On pourrait essayer d'aller en dessous de 70.

M. VITTECOQ : C'est une à deux semaines, un à deux mois ?

Evaluateur de l'ANSM : Est-ce que l'on met un à deux mois ou est-ce que l'on met mensuellement ? Trimestriel ?

M. VITTECOQ : Trimestriel au début parce que sinon, toute leur vie, pendant 80 ans, ils vont avoir...

M. MASSON : Lors de l'instauration, les trois premiers mois, il vaut mieux faire uricémie, créatininémie tous les mois. En effet, c'est la période où l'on va voir quel dosage sera nécessaire pour le patient. C'est la période où le médecin de famille suit volontiers les patients parce qu'il n'est pas exceptionnel qu'ils reviennent avec une crise ou une crissette de goutte dans cette période-là.

Mme GOURAUD : Ce que l'on peut éventuellement rappeler, c'est que l'objectif de cette augmentation progressive est que l'on pense pouvoir éviter un certain nombre de toxidermies graves, que ces toxidermies surviennent généralement dans les deux mois après l'instauration du traitement. De ce fait, si l'on propose quelque chose de mensuel, on aura de toute façon une posologie faible au début du traitement.

Effectivement, que ce soit dans les différentes études et dans celle que nous avons menée, on a une notion de dose-dépendance malgré un mécanisme probable immuno-allergique ; on est bien d'accord. Au moins mensuellement, ça permet peut-être de se mettre à l'abri de cette problématique.

M. DIQUET : Pour harmoniser avec d'autres produits – je ne l'ai pas vu mais – il faut éviter d'écrire un taux. En effet, ce n'est pas un taux. C'est une concentration. C'est un problème de vocabulaire récurrent.

M. BAUMELOU : Le principal effort, à mon avis, serait que cette information passe. Je ne sais pas pourquoi mais dans le traitement des hyperuricémies secondaires sous diurétiques, l'information de réfléchir à la prescription, d'utiliser des doses initiales faibles... n'est pas passée. On voit des spécialités – c'est allopurinol 200 ? – prescrites en première intention dans une hyperuricémie secondaire avec une uricémie à 80 mg.

Evaluateur de l'ANSM : Est-ce que l'on met au départ de la modification : « afin de limiter le risque de toxidermies graves » ? Vous êtes tous d'accord pour mettre ça ?

Pour répondre à M. BAUMELOU, de toute façon on va faire une communication, par la suite, sur ces nouvelles posologies, sur l'encart... par une lettre aux prescripteurs en essayant...

Evaluateur de l'ANSM : Diatrexate : ce sont des demandes d'AMM en procédure nationale pour des méthotrexates injectables à différents dosages : de 7,5 à 30 mg. Comme nous avons l'habitude de le faire, nous refusons la forme à 30 mg car elle ne correspond pas aux posologies préconisées dans les indications de rhumatologie et de dermatologie qui est de, maximum, 25 mg par semaine.

- **Médicaments anti-infectieux**

Evaluateur de l'ANSM : Il s'agit d'une harmonisation des libellés des RCPs des vaccins contre la grippe par rapport au *Core Summary of Product Characteristics (SPC)*. C'est une modification des libellés, comme ça a été fait précédemment pour Vaxigrip.

Evaluateur de l'ANSM : Epaxal, ce sont deux demandes du laboratoire pour lesquelles il y a eu un avis défavorable du groupe par rapport à des données insuffisantes en termes d'effectif. En effet, les demandes du laboratoire ne sont pas en accord avec ce qui est actuellement recommandé dans les RCP des autres vaccins (Havrix, Avaxim) commercialisés en France. De ce fait, c'est un refus de l'augmentation de l'intervalle pour la deuxième dose de rappel à dix ans en harmonisation avec les autres vaccins, et refus pour l'indication en postexposition, sachant que ça avait été déjà demandé par d'autres laboratoires et que les données n'avaient pas été concluantes en termes de méthodologie. Par contre, ça reste une recommandation hors AMM du Haut Conseil de santé publique en cas de contact avec un cas index pour l'entourage familial.

Evaluateur de l'ANSM : Colimycine, c'est une actualisation de l'information de cette ancienne AMM à la demande de l'Afssaps qui permet, compte tenu du potentiel d'activité sur les bactéries multirésistantes, de pouvoir redéfinir un cadre optimal d'utilisation et ainsi pouvoir qualifier une utilité thérapeutique dans certains créneaux de prescriptions.

Takeyam-Textodil, c'est une suppression demandée par la firme de deux indications thérapeutiques : bronchite aiguë et pneumonie, en s'appuyant sur les recommandations bonnes pratiques et l'avis de la HAS qui avait rendu un avis SMR insuffisant. Par conséquent, on est également favorable à cette demande de suppression puisque ça nous permet aujourd'hui de les sous-tendre.

M. VITTECOQ : Targocid, c'est quoi ? Ce ne sont pas les histoires de génériques ?

Evaluateur de l'ANSM : Targocid, c'est juste une actualisation du RCP et notice par rapport aux conclusions du *Periodic Safety Update Reporting (PSUR)Worksharing*.

- **Médicaments de nutrition et d'hépatogastroentérologie**

Evaluateur de l'ANSM : Uvestérol, il s'agit d'une DMI pour ces deux spécialités en procédure nationale. Cette demande s'inscrit dans le cadre de la mise en place du plan de gestion des risques qui avait été demandé par une précédente commission d'AMM, suite à la notification de cas de malaises chez les nouveau-nés et nourrissons malgré les mesures qui avaient déjà été mises en place en 2006.

Il faut rappeler que cette précédente commission d'AMM avait pris en compte l'avis des experts cliniciens néonatalogistes qui avaient insisté sur l'utilité de l'Uvestérol D, notamment ADEC, et aussi sur le fait que la survenue de malaises était commune à de nombreux autres produits et nécessitait l'éducation de la personne qui a administré la solution d'Uvestérol en ville comme à l'hôpital.

L'objet principal de cette DMI est de mettre à jour les protocoles d'administration du produit, avec l'intégration de pictogrammes pour illustrer visuellement les points clés du mode d'administration dans les RCP et notices et de renforcer l'information au niveau de l'étiquetage. Le laboratoire profite également de cette DMI pour faire des corrections supplémentaires au niveau de l'information produit, telles que la mise à jour des libellés concernant les excipients à effets notoires.

En ce qui concerne le mode d'administration, nous avons demandé au laboratoire qu'il soit simplifié et unique. Cependant, d'après le retour du laboratoire sur la consultation de pédiatres néonatalogistes (ville et hôpital), il en ressort qu'un seul mode d'administration n'est pas pratique, voire compliqué. En effet, pour les nouveau-nés prématurés et en cas de reflux gastro-œsophagien, de problèmes digestifs ou troubles de la déglutition, c'est de la dilution à la tétine qui doit être pratiquée. Dans les autres situations où le produit peut être administré pur, il faut utiliser la pipette qui est fournie dans la boîte.

Les protocoles d'administration mis à jour tels que proposés par le laboratoire après la consultation de pédiatres néonatalogistes ont été revus par les néonatalogistes pédiatres qui étaient présents à la précédente Commission d'AMM afin de les intégrer dans les RCP et notices dans le cas de cette DMI.

Il faut rappeler que de nouveaux cas de malaises sont encore actuellement rapportés avec ces spécialités. De ce fait, cette DMI est particulièrement importante comme mesure de minimisation du risque.

Dans le cadre de ce plan de gestion des risques, cette DMI s'accompagne d'un renforcement de la sensibilisation auprès des prescripteurs et des utilisateurs, en renforçant la communication. Il est accompagné aussi d'une étude observationnelle dont l'objectif est de décrire les modalités de prescription de l'Uvestérol par les médecins et de son usage par les personnels soignant et par les parents. Cette étude

sera conduite en plusieurs vagues : une première vague avant la mise en place du nouveau protocole d'administration et des vagues ultérieures pour permettre de mesurer l'impact de ces mesures mises en œuvre sur le risque de malaises.

Il faut rappeler que toutes ces mesures sont transitoires en attendant la mise à disposition des nouvelles formulations qui sont particulièrement attendues.

M. VITTECOQ : Je crois que l'on ne peut être que favorable à cette histoire qui est une histoire ancienne.

M. CARON : Vous me permettrez de ne pas prendre partie dans cette discussion et de rappeler tout de même les propositions de la Commission nationale en mars 2011. Nous sommes dans un dossier qui existe depuis 2006, avec de l'information qui était déjà largement diffusée. On nous représente une DMI pour mise à jour des protocoles qui ont déjà été diffusés dans les maternités... On a tout de même, avec ces deux spécialités, concernant les derniers bilans qui ont été pratiqués, 96,4 % des observations de ces malaises parfois sérieux qui sont à attribuer à l'Uvestérol D et à l'Uvestérol ADEC.

Je vous rappelle tout de même les propositions de la Commission nationale de pharmacovigilance qui vous avaient été présentées et qui étaient, à notre avis, des propositions de bon sens, de contre-indiquer l'Uvestérol D au cours du premier mois de vie et de demander, pour l'Uvestérol ADEC, l'avis des néonatalogistes et des pédiatres concernant la nécessité de cette spécialité ; ce qui a été fait et ils ont confirmé qu'ils en avaient besoin.

Je rappelle aussi que la Commission nationale de pharmacovigilance s'était prononcée pour une contre-indication de l'Uvestérol D au cours du premier mois de vie en attendant la nouvelle forme pharmaceutique qui devait arriver, qui nous avait été promise, je le rappelle, au dernier trimestre 2011, puis en 2012 et qui désormais, semble-t-il, nous est annoncée pour mai 2013.

Je rappelle donc que la Commission nationale de pharmacovigilance avait proposé une mesure plus radicale à laquelle je souscris.

M. VITTECOQ : Oui, mais c'est une vraie difficulté parce que les néonatalogistes qui avaient été consultés avaient confirmé le...

M. CARON : Pour l'ADEC. Par contre, pour l'Uvestérol D, il y a des alternatives et avec ces alternatives, on observe très peu d'effets indésirables de ce type. Le gros morceau de ces effets indésirables est représenté par l'Uvestérol qui apporte – on peut le rappeler tout de même – 1 ml chez un nouveau-né (en plus prématuré) dans une cavité qui fait 2 ou 3 ml. Bien sûr, si ça passe par le trou à tarte, comme on dit chez nous, ça peut effectivement entraîner des effets indésirables sérieux.

Evaluateur de l'ANSM : Evidemment, le Département de pharmacovigilance partage les préoccupations de M. CARON et de la Commission nationale. Il est vrai que l'on avait été surpris, l'année dernière, devant la forte insistance des néonatalogistes pour pouvoir continuer à disposer de l'ADEC. Etant donné que l'on se trouvait dans une situation un peu paradoxale, on avait un fort besoin de l'ADEC chez des prématurés ou des anciens prématurés, c'est-à-dire la population qui était la plus à même de faire des malaises. C'était très complexe pour nous sachant que par ailleurs, l'Uvestérol ADEC n'est pas prescrit que chez les anciens prématurés, mais plus largement à des enfants pour lesquels on pense que la supplémentation en plusieurs vitamines est plus efficace que la supplémentation en une seule vitamine. On se trouvait dans une situation paradoxale.

Avec un laboratoire qui a semblé très longtemps réticent à mettre en place les mesures qui lui ont été demandées, depuis la Commission du mois de juillet nous voyons très régulièrement (trop régulièrement peut-être) le laboratoire ; c'est-à-dire que nous faisons le point régulièrement avec lui à peu près tous les deux mois. Le laboratoire vient à l'Agence, fait un relevé de ses actions et un point très précis sur l'état d'avancement de son dossier.

Ce qui vous est présenté aujourd'hui est la première étape qui nous semble importante. C'est la notice d'informations qui a été complètement refondue pour minimiser au maximum le risque d'erreur. On est persuadé que ce ne sera pas complètement efficace. De ce fait, on continue à travailler sur la modification de la formule qui avance bien ; c'est-à-dire que le laboratoire nous a présenté un état intermédiaire que nous avons étudié avec attention. On a une diminution du volume de l'Uvestérol. On a une diminution de l'osmolalité de l'Uvestérol, donc, deux choses qui sont très positives.

En même temps, il a choisi de nettoyer sa formule qui contenait en particulier des terpènes. On y est également très favorables. Tant qu'à faire une modification galénique faisons quelque chose de propre. Du coup, il a quelques petits problèmes de stabilité. Là, on a refait un point avec lui. On peut avancer plus avant sur ce dossier. Toutefois, dès que l'on touche à la galénique d'un produit, on est dans des temps longs et complexes.

Je partageais l'interrogation de la Commission de pharmacovigilance qui est de dire : « Pour le moment, suspendons le D et ne gardons que l'ADEC », sachant que dans la réalité des prescriptions, l'ADEC est également prescrit et pas simplement chez les anciens prématurés qui en ont absolument besoin mais dans une large part des nourrissons qui sont supplémentés. On est un peu dans une nace. Par ailleurs, je pense qu'il faut que l'on ait tous conscience du fait que le laboratoire ne travaillera pas que sur l'ADEC seul.

Par conséquent, on risque d'interrompre un processus (si jamais on prenait des mesures coercitives) qui est maintenant bien engagé. Ça ne va pas assez vite, je suis d'accord avec M. CARON. C'est long.

C'est le constat que je voulais partager avec vous en vous disant que l'on fait un gros effort au niveau de l'Agence pour encadrer au plus près la démarche d'amélioration et de minimisation du laboratoire.

M. VITTECOQ : En tout cas, déjà cette DMI est malgré tout un élément positif.

Evaluateur de l'ANSM : M. CARON, pour l'Uvestérol je note que vous vous abstenez, ainsi que M. RICHE.

▪ Médicaments de prescription médicale facultative

M. LIARD : On a quelques demandes d'AMM en procédure nationale. Fervex rhume jour et nuit, c'est une formule en deux comprimés pour le jour et un comprimé le soir, avec des compositions un peu différentes : paracétamol, vitamine C, pseudo-éphédrine pour le jour et paracétamol, chlorphénamine pour la nuit. C'est quelque chose qui est déjà assez connu en automédication (les deux substances sont connues).

C'est une nouvelle demande d'AMM avec une demande de libre accès devant le comptoir. C'est pour nous un avis favorable concernant Fervex rhume jour et nuit.

Deuxième point, Flustim c'est paracétamol, chlorphénamine, acide ascorbique. C'est également une nouvelle demande d'AMM et de libre accès. Ce sont des substances connues déjà largement utilisées en automédication. Dans ce point-là, pour nous c'est également un avis favorable.

Le troisième produit est Phytosunaröms eucalyptus. C'est de l'huile essentielle d'eucalyptus à 400 mg en capsule molle dans l'indication des traitements d'appoint des états congestifs des voies aériennes supérieures et bronchiques. Nous avons eu davantage de problèmes puisque dans les études qui nous sont fournies, elles concernent toutes le 1,8-cinéole qui est le composant principal de l'huile essentielle d'eucalyptus mais qui n'est pas exclusif. Les données sont exclusivement dans la BPCO, l'asthme et les bronchites, donc, assez différentes de l'indication qui nous est proposée. On peut considérer que les résultats d'essai qui nous sont fournis ne correspondent pas au produit qui nous est proposé. Pour ces raisons-là, pour quelques autres qui sont exposées également page 707, nous vous proposons un projet de rejet.

Vicks rhume oxymétazoline, c'est une nouvelle demande d'AMM. On en avait déjà eu pour de l'oxymétazoline et avec une demande d'exonération de la liste dont un dossier fait en usage médical bien établi. Nous avons déjà de l'oxymétazoline, mais qui est sur prescription pour l'instant. Ça ne nous semble pas raisonnable de délistier l'oxymétazoline. On le reverra à propos d'un autre produit. De ce fait, c'est pour un projet de rejet sur la demande d'exonération. C'est également un projet de rejet concernant l'oxymétazoline pour nous car la seule similarité en termes de composition quantitative et qualitative des produits concernant la voie nasale ne peut pas suffire à en faire un médicament équivalent. La taille des gouttelettes, la forme d'administration, la dose délivrée sont également des composantes importantes. Il y a à cet égard un *guideline* européen qui impose de donner une équivalence sur le plan clinique qui n'est pas fournie. C'est pour nous un projet de rejet concernant le Vicks rhume oxymétazoline à 0,05 %.

Le produit suivant – ce sont des modifications d'AMM – l'Angispray collutoire, c'est une modification de l'information permettant un accès direct. Pour nous, les principes actifs ne figurent pas dans la liste des médicaments de médication officinale. On avait déjà eu des allers-retours avec ce produit-là. Le 30 avril, on avait demandé un rapport d'expertise clinique. Le 2 juillet 2009, on avait délivré un avis favorable parce qu'il n'y avait pas de données qui nous étaient fournies sur l'association des trois principes actifs. La firme nous a répondu en mars 2011. Il n'y a pas davantage de justifications concernant l'association des trois principes actifs et rien sur l'un des composants qui est l'acide propionique. De ce fait, nous avons également un avis défavorable à la mise devant le comptoir de ce produit. On en profite pour demander des modifications des 4.3 et 4.8 à la suite de nouvelles données de pharmacovigilance. Il n'y a pas de passage devant le comptoir de ce produit-là.

Désomedine, c'est également une demande de libre accès. C'est pour nous un avis favorable. On a déjà des produits similaires. On demande de revoir un certain nombre de cas graves et inattendus qui sont signalés et une demande de réalisation des *in vitro* conformément à la directive biotique dont on parle assez souvent ici. On vous propose un avis favorable avec une demande de modification sur...

M. VITTECOQ : Vous dites : « Passage devant le comptoir, avis favorable », alors qu'il y a des effets secondaires inattendus.

M. LIARD : Non, mais on demande de documenter ces éléments-là.

M. VITTECOQ : Il n'est pas mieux d'attendre la documentation avant de décider ?

M. LIARD : Je ne me souviens plus (parce que l'on a vu beaucoup de dossiers) pourquoi l'on avait pris cette décision-là.

Inaudible : Si vous demandez un complément...

M. LIARD : Oui, je suis d'accord. C'est parce que ce n'était pas majeur. On est favorable sur le principe. Toutefois, le laboratoire devra s'engager, dans un délai de six mois, à réaliser une revue exhaustive, depuis la commercialisation de cette spécialité, des cas non graves et inattendus observés lors de l'administration de cette spécialité.

M. VITTECOQ : Il n'y a pas d'urgence à le mettre devant le comptoir.

M. LIARD : C'était un vieil avis que l'on a ressorti. Je ne sais pas pourquoi il était rédigé. J'avoue que je ne me rappelais plus complètement des débats qui ont eu lieu là-dessus. C'était en 2010. On a dû avoir la réponse.

C'est parce que l'on a eu entre temps la réponse sur la documentation. C'est le débat du 5 janvier. C'est un avis favorable avec une demande de modification des libellés comme c'est noté page 816. Il n'y avait pas de problème majeur. Par contre, on propose une petite modification des libellés.

M. DOUCET : Qu'est-ce que c'étaient les accidents graves ?

M. LIARD : C'est attendus avec Désoméline.

M. VITTECOQ : En haut de la page 791, il y a marqué : « aucun effet indésirable grave attendu ou inattendu ».

M. LIARD : Il n'y en avait pas eu là-dessus. Les modifications que l'on demande...

M. VITTECOQ : Dans les effets indésirables non graves, il y a : éternuements, rhinalgie, irritation nasale...

M. LIARD : On avait ces éléments-là.

M. VITTECOQ : Ce n'est pas fait pour soigner la fosse nasale.

M. LIARD : Pour la Désoméline...

M. VITTECOQ : Ça a l'air d'être non grave. Je suis d'accord.

M. CARON : Je tiens à signaler que pour ces produits qui contiennent (pour certains d'entre eux) des vasoconstricteurs à visée ORL par voie locale ou par voie nasale, nous sommes en train de réexaminer le dossier de pharmacovigilance. Il doit passer en Commission nationale au mois de septembre avec notamment une proposition du Comité technique – on verra comment réagira la Commission nationale – de lister les produits par voie orale, en sachant que les produits par voie nasale sont déjà listés.

M. VITTECOQ : C'est peut-être mieux d'attendre la décision de la pharmacovigilance attendue en septembre, c'est ça ?

M. CARON : Oui, je pense... Le dossier a été examiné au Comité technique de mai 2012. Ça devrait être assez proche en septembre ou en novembre au plus tard, au niveau de la Commission nationale.

M. LIARD : Vous parlez de l'oxymétazoline non ?

M. CARON : Je parle des vasoconstricteurs.

M. LIARD : Oui, c'est ça. J'en étais à Désoméline qui est de...

M. CARON : C'est parce que l'on a parlé de produits contenant des vasoconstricteurs.

M. LIARD : On va en reparler tout de suite après avec l'oxymétazoline Urgo.

Désoméline – je reprends – c'est un vieux dossier que l'on a ressorti parce qu'il était resté un peu sous la pile. Je propose que l'on revoie cet élément-là parce qu'il y a des choses qui ne sont pas bien claires.

Sur Désoméline, c'est un avis de 2010. Je crois que l'on n'a pas repris un avis plus récent. De ce fait, je propose que l'on enlève de l'ordre du jour ce Désoméline et que l'on reporte à la session suivante pour avoir quelque chose de plus clair.

M. VITTECOQ : OK. On reprend.

M. LIARD : Novacétol, c'est paracétamol, codéine, aspirine. C'est une mise en conformité avec le schéma commun des trois éléments : paracétamol, codéine, aspirine. C'est une modification du RCP pour mise en conformité avec le schéma commun qui est un avis favorable.

M. GIROUD : Il y a le problème de l'association de l'aspirine avec le paracétamol à mettre devant le comptoir. Je trouve que c'est tout à fait scandaleux. D'abord, il n'y a aucun intérêt à associer l'aspirine avec le paracétamol. C'est clair ! On dit bien d'ailleurs qu'en général, on n'associe pas les antalgiques périphériques. Or là, on est en train d'associer le paracétamol qui pose quelques problèmes, alors que l'aspirine, comme on le sait, en pose beaucoup plus tant au niveau des effets indésirables que des interactions. Mettre ça devant le comptoir, sans conseil même du pharmacien, est tout à fait scandaleux.

M. LIARD : Ce n'est pas devant le comptoir.

M. GIROUD : Si, c'était demandé devant le comptoir.

M. LIARD : Pas à ma connaissance. Les laboratoires Pharmastra déposent une demande de modification pour mettre en conformité par rapport aux différents schémas communs. C'est une modification de mise en conformité par rapport au schéma commun. On a statué sur ces éléments-là. Ce n'est pas une demande de mise devant le comptoir de ce produit.

Je ne sais pas si vous avez vu ça quelque part. Je ne le vois pas. C'est un médicament qui est anciennement sur le marché. On ne revoit pas ici son intérêt ni sa balance bénéfice / risque. Simplement c'est, encore une fois, une mise en conformité avec le schéma commun qui a été déterminé sur ces trois principes actifs.

La question posée ne concernait ni l'intérêt ni l'efficacité de ce produit.

M. GIROUD : Je demanderai la réévaluation, de toute façon, de ces associations car associer de l'aspirine avec du paracétamol me paraît totalement saugrenu surtout à notre époque. Je pense que l'on peut avoir du paracétamol ; ce qui est suffisamment efficace. Associer à un autre antalgique, ça me paraît complètement fou.

Je demande ainsi une réévaluation de ces associations. C'est indiscutable que ces associations soient totalement dépassées. En général, on peut même rajouter d'autres substances comme on le voit parfois avec de la caféine ou de la vitamine C. De plus la codéine, à cette concentration, est totalement inefficace. Ce sont 8 mg de codéine base. Or, on sait très bien qu'à 8 mg, on n'a pratiquement aucun effet antalgique. On le dit depuis 20 ans.

M. VITTECOQ : M. LECHAT et M. GARDETTE ont noté la révision.

M. LIARD : L'oxymétazoline, c'est vasoconstricteur par voie nasale. C'est une demande de délistage qui nous a été demandée. C'était la deuxième fois qu'il y a eu cette demande d'exonération de la liste qui est assortie d'un protocole d'étude observationnelle dans les conditions réelles d'utilisation au cours des deux premiers mois de commercialisation éventuelle dans ce cadre-là.

On s'est déjà prononcé là-dessus. Toutefois, on le réitère. C'est-à-dire, compte tenu des risques cardiovasculaires et neurologiques qui sont liés aux vasoconstricteurs, nous proposons un projet de rejet à la demande d'exonération de la liste de l'oxymétazoline Urgo.

Evidemment, en fonction de ce que nous dira ultérieurement la pharmacovigilance sur les vasoconstricteurs, on pourrait être amenés à réviser cette position-là. Pour l'instant, on vous propose un projet de rejet à cette demande de délistage.

M. VITTECOQ : D'accord.

M. LIARD : Le dernier point est paracétamol Theraplix 500. C'est également une mise à jour de ce médicament-là par rapport au schéma commun du paracétamol.

▪ Médicaments dérivés du sang et dérivés et immuno-transplantation

Evaluateur de l'ANSM : Factane, c'est un facteur VIII immuno-purifié qui est indiqué dans le traitement et la prévention des saignements, en chirurgie et aussi dans l'induction de tolérance immune.

Là, c'est une extension de gamme où le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) propose un dosage à 200 unités/ml. Il n'y a pas de problème, mais plutôt des avantages pour ce dosage puisque ça permettra de diminuer le nombre de flacons à reconstituer, de diminuer le volume de produit administré au patient et réduire la durée d'injection.

Un avis semi-favorable a été proposé parce qu'il y a des petits problèmes de pharmacocinétique. Si les résultats qui sont issus de l'étude de récupération montrent des résultats superposables entre les deux dosages, quand on fait un dosage du facteur VIII par méthode chromogénique, on trouve que finalement, ces patients ont reçu 20 % de produit en plus. Je vais vous donner un exemple : pour un patient qui doit recevoir 3 500 unités, avec l'ancien dosage on donnait 7 flacons de 500 unités. Ici, la facilité a été de donner 4 flacons de 1 000 unités. C'était cette différence qui était observée. Toutefois, vu tous les avantages, le groupe n'a pas souhaité revenir plus que cela sur cette différence.

Il a été demandé toutefois – ça, vous vous en doutez – de surveiller étroitement le risque d'apparition d'inhibiteur comme pour tous les facteurs VIII. Ça doit respecter le cycle de *PSUR* de revoir et compléter le Plan de Gestion des Risques (PGR).

Par contre, comme il y a eu une mesure d'instruction proposée par le groupe pharmaceutique, un évaluateur de l'ANSM propose aussi – ça, je la supporte complètement – de poser une question au LFB quant à cette différence de 20 % d'administration et comment ils proposent de gérer cette différence.

Sinon, il n'y a pas d'autre problème. Le groupe de sécurité virale est d'accord avec le dossier.

M. VITTECOQ : Commentaires ?

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

Evaluateur de l'ANSM : Il s'agit d'une modification de l'information de l'AMM de SALAGEN. C'est du chlorhydrate de pilocarpine administré par voie orale, indiqué dans les hyposialies, xérostomies postradiothérapeutique chez l'adulte et dans le traitement des sècheresses buccales et oculaires au cours des syndromes de Gougerot-Sjögren en cas d'inefficacité des traitements locaux.

Le laboratoire proposait toute une série de modifications. Certaines de ces propositions de modification de libellé ont été acceptées, notamment pour séparer, par exemple, les sujets âgés, les sujets hépatiques... le RCP a été un peu restructuré par rapport à la proposition du laboratoire.

Par contre, le chapitre interactions médicamenteuses proposé par le laboratoire a été refusé parce que ces interactions n'étaient pas validées par la littérature. D'autre part, la description des études cliniques dans la rubrique 5.1. n'a pas non plus été acceptée. La description de ces études anciennes est non justifiée et la présentation qui en faite est promotionnelle.

M. VITTECOQ : Pas de commentaire ?

- **Médicaments en cardiologie et thrombose**

M. LIEVRE : Les statines : aujourd'hui, c'est l'atorvastatine. On en a eu d'autres qui sont passées par cette mesure. C'est à la suite d'une revue de classe menée par le *Pharmacovigilance working party*. Ça aboutit, à la rubrique 4.4, à voir apparaître un petit chapitre diabète. Ça, c'est à la suite d'une méta-analyse parue dans le Lancet, en 2010.

Sur 13 essais (91 140 patients), il y avait une augmentation de 9 % (à l'estimation ponctuelle du risque d'apparition d'un diabète). C'est quelque chose qui a été acté par le *Pharmacovigilance working party*.

Ça correspond à environ 4,4 cas pour 1 000 patients traités, 4 ans, qu'il faut mettre en balance avec le bénéfice que l'on a pu mettre en évidence par une méta-analyse à peu près du même ordre et qui nous donne, chez les patients sans diabète, 42 cas évités pour 1 000 patients traités, 5 ans. Là, je parle d'infarctus, Accident Vasculaire Cérébral (AVC), décès cardiovasculaires.

On conserve un rapport bénéfice / risque largement favorable pour les statines. Toutefois, elles augmentent légèrement le risque d'apparition d'un nouveau diabète.

M. VITTECOQ : Ça a un effet dose-dépendant ou pas ?

M. LIEVRE : C'est un effet qui est peut-être puissance-dépendant, effectivement, dose. C'est aussi la fonction de la statine. Il semble que ça apparaisse plus facilement avec les statines les plus puissantes.

On avait eu une étude avec la pravastatine qui est quand même la statine parmi celles qui sont les moins puissantes (fluva et prava sont peu puissantes). Avec prava 40 mg, il y avait eu au contraire, dans une ou deux études, une diminution de risque de diabète. Par contre, avec les autres statines, on a une augmentation, en particulier avec la dernière sur le marché qui est la plus puissante.

Inaudible : Ce n'est pas pays-dépendant ? Etats-Unis versus...

M. LIEVRE : Non. De toute façon, les essais sont réalisés essentiellement en Amérique du Nord, en Europe du Nord, en Australie, Nouvelle-Zélande. Les essais de statine, c'est là où ils se sont passés.

M. REVEILLAUD : Est-ce que ce sera aligné sur tous les autres RCP ? Tous les autres RCP de toutes les statines auront la même chose ?

M. LIEVRE : Oui. Ça a été considéré comme un effet de classe puisque la méta-analyse concerne toutes les statines sauf la pitava qui n'a pas encore fait l'objet d'essai de grande taille. C'est tout.

M. DOUCET : On peut quand même écrire que chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. En effet, en pratique quotidienne, instaurer une statine n'a jamais déséquilibré un diabète.

Je trouve que c'est fort. Qu'il y ait une tendance, qu'il ait peut-être des glycémies qui augmentent – je ne sais pas, je ne connais pas le dossier – et de là à le faire passer pour un... C'est presque un hyperglycémiant.

M. LIEVRE : Il ne s'agit pas... On la relit bien : « chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète. » De ce fait, ce ne sont pas des patients diabétiques. Ce sont justement ces patients qui ne sont pas diabétiques et qui le deviennent quand ils sont mis sous statine.

M. DOUCET : Justement, si l'on procède par analogie avec les corticoïdes, on peut très bien entraîner une hyperglycémie. A l'inverse, chez un diabétique, les corticoïdes vont déséquilibrer. Là, si l'on va plus loin, on peut penser que si un patient non diabétique à risque élevé devient diabétique avec une statine, le patient qui est déjà diabétique va avoir un diabète plus mal équilibré.

A priori, on n'a pas d'éléments pour conseiller de surveiller la glycémie chez les patients chez qui l'on introduit une statine. Je ne sais pas. Je trouve que c'est une information, pour moi, un peu nouvelle et qu'il faudrait vraiment ne pas pondérer... Ça ne me semble pas, depuis le temps que les statines existent et qu'on les utilise... Il est vrai que beaucoup de diabétiques ont des statines. Toutefois, quand on a par exemple un diabétique qui se déséquilibre, on ne va pas chercher si on lui a mis une statine huit jours avant ou si l'on a augmenté la statine. Il y a d'autres causes.

M. LIEVRE : Oui, mais votre patient est déjà diabétique. Là, il s'agit de patients qui ne sont pas diabétiques et qui le deviennent. Ce n'est pas pour autant que les statines augmentent la glycémie systématiquement chez tout le monde. On ne sait pas quelle est l'origine de cet effet.

Dans les essais de statine, la glycémie a été mesurée régulièrement. Ça fait partie du *package* de biologie qui doit être vérifié au minimum avant le début du traitement et à la fin du traitement. Il n'y a pas eu de démonstration d'une augmentation de la glycémie ; c'est-à-dire qu'il y a plus de patients qui deviennent diabétiques au cours du traitement par statine qu'au cours du traitement par placebo (puisque'ils étaient comparés au placebo). C'est tout ce que l'on peut dire. Il ne s'agit pas d'une augmentation de la glycémie. Il s'agit de la précipitation de l'apparition d'un diabète.

M. DOUCET : C'est ce que l'on appelle une augmentation de la glycémie !

M. LIEVRE : Non. Ce n'est pas une augmentation systématique de la glycémie chez tout le monde.

M. DOUCET : Non mais chez certains, ils deviennent diabétiques. De ce fait, leur glycémie augmente.

M. LIEVRE : Evidemment. Là, je crois que c'est jouer sur les mots.

M. DOUCET : Pour moi, c'est une information – je ne sais pas – qu'il faudrait peut-être...

M. VITTECOQ : C'est européen de toute façon. Par conséquent, ça s'impose à nous.

M. DOUCET : C'est européen ?

M. VITTECOQ : Oui.

M. LIEVRE : C'est 9 % d'augmentation de risque d'apparition d'un nouveau diabète. On attire l'attention sur le fait que ce sont des patients qui sont à risque de diabète. Ils sont en prédiabète. Ils sont obèses...

Justor (le cilzapril), c'est à la suite d'un arbitrage européen, article 30. J'avoue que je ne suis pas arrivé à obtenir... Maintenant, dans ce relevé d'avis, on ne voit pas apparaître ce qui a changé depuis la dernière fois. Je pense que M. BERGMANN sera très content de cet état de fait. Une fois de plus, on ne voit pas apparaître ce qui a changé.

Ce que je peux vous dire, c'est qu'après avoir recherché ce que le *CHMP* a décidé, il a conclu qu'en :

- 4.1, c'était comme indication hypertension artérielle et insuffisance cardiaque ;

- 4.2, c'est dose de départ à 1 mg, dose usuelle de 2,5 à 5 ; dans l'insuffisance cardiaque, on commence à 0,5 et on monte à 1 à 2,5 ; et
- 4.3, c'est intolérance hypersensibilité, angioedème deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

Quant à l'irbésartan, c'est encore une fois une demande de suppression d'information brevetée. C'est juste administratif.

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

Evaluateur de l'ANSM : Previline, il s'agit d'un deuxième tour pour une demande d'AMM – si vous vous souvenez – qui concernait une association d'acide folique et de vitamine B12 pour la prévention des anomalies de fermeture embryonnaire du tube neural.

Actuellement, la prévention consiste à donner de l'acide folique chez les femmes qui ont un désir de conception, au moins quatre semaines avant la conception, ensuite au moins huit semaines après la conception.

Le laboratoire avait déposé des études cas témoin qui étudiaient la relation entre le taux de vitamine B12 dans le sang et l'incidence de ces anomalies de fermeture embryonnaire du tube neural.

Cependant, après examen de toutes ces données, après questions supplémentaires posées au laboratoire, même si l'on a l'impression qu'il y a peut-être un rôle de la vitamine B12 dans ces anomalies de fermeture du tube neural (d'ailleurs, une des études montrait une relation linéaire entre le taux et l'incidence), on ne peut pas dissocier, avec les études qui sont soumises (ces études cas témoin), l'effet de l'acide folique propre et l'effet de la vitamine B12 propre également.

Il y aurait une étude randomisée acide folique seul versus acide folique plus vitamine B12 pour démontrer le bénéfice supplémentaire et surtout le quantifier. Là, on n'a pas d'éléments suffisants pour avoir une autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, pour tout ce qui est de cette question des anomalies de fermeture du tube neural, on a pu regarder, au cours de cette demande, des données de registre de malformation qui montrent que depuis les recommandations de la Direction Générale de la Santé (DGS) de 2000 sur la prise en charge des femmes concernant l'acide folique, on n'a pas eu d'amélioration concernant l'incidence de ces anomalies de fermeture du tube neural. Ça peut s'expliquer par le fait que les consultations préconceptionnelles, en France, ne sont pas beaucoup réalisées. Généralement, quand les femmes arrivent, font une consultation, elles sont déjà enceintes. Par conséquent, l'effet préventif de cet acide folique vient trop tard.

A ce sujet, l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) a décidé de lancer – là, ils sont en préparation – une nouvelle campagne pour promouvoir la prescription d'acide folique chez les femmes avec un désir de grossesse. De ce fait, il va y avoir de nouvelles actions de communication qui seront effectuées pour essayer de réduire cette incidence des anomalies de fermeture du tube neural qui sont quand même très rares.

M. VITTECOQ : C'est une campagne chez toute femme candidate à avoir une grossesse ?

Evaluateur de l'ANSM : Voilà, chez toute femme. Il n'y a pas de notion de carence en acide folique ou quoi que soit. Toute femme qui a un désir de grossesse devrait prendre une supplémentation en acide folique au moins quatre semaines avant la conception et jusqu'à huit semaines après (recommandation de la DGS).

M. VITTECOQ : Acide folique avant les rapports...

Evaluateur de l'ANSM : Il est vrai que ce n'est pas suivi. Les femmes, souvent, viennent trop tard chez le médecin, une fois qu'elles ont déjà...

M. VITTECOQ : A ce moment-là, il y aura une modification de l'AMM de l'acide folique pour... ?

Evaluateur de l'ANSM : Non, puisque c'est déjà introduit. L'AMM existe. C'est juste que l'on ne va pas accepter un produit qui contient, en plus, de la vitamine B12 parce que l'on n'a pas les démonstrations suffisantes, que ça apporterait... Déjà si des consultations préconceptionnelles étaient faites et que les femmes étaient toutes au courant de ces recommandations, ça pourrait déjà permettre d'améliorer à réduire l'incidence.

M. REVEILLAUD : Si c'est effectivement le cas à un problème majeur, je suggère que ce soit écrit sur les boîtes de contraceptif. C'est de là qu'il faut cibler les patientes (à la lecture des contraceptifs, lors de la dernière plaquette) : « dès l'arrêt de la pilule et dans un but contraceptif, prenez ça. Parlez-en à votre médecin ».

Evaluateur de l'ANSM : D'ailleurs, à ce sujet, une firme avait tenté de développer un contraceptif contenant de l'acide folique. Par contre, ça n'avait pas été accepté. C'était une procédure européenne. Le rationnel avait semblé assez faible puisque finalement, le contraceptif est sensé protéger d'une grossesse.

Il aurait fallu qu'il y ait une conception vraiment dans les quatre semaines qui suivaient l'arrêt pour qu'il y ait un réel intérêt de cette association, que l'on ne voulait pas associer les deux dans une pilule. Toutefois, ça a été exploré.

M. DOUCET : Pour revenir à ce dossier d'association... parce que là, on a un peu détourné sur la discussion folate. Les folates, c'est établi. Par contre, vitamine B12 en plus, ce n'est pas établi. C'est sur des études qui ont été faites en Inde. On s'imagine aussi qu'elles seraient... Si les données étaient assez solides, ça sous-entendrait de l'administrer à toutes les femmes, à partir du moment où il y a un souhait de grossesse... C'est énorme alors que l'on ne peut justement pas cibler les patientes qui ont un déficit en B12 en dehors de certaines patientes bien spécifiques, mais après des interventions chirurgicales. Dans ce cas-là, ce ne sera pas per os. Ce sera autrement.

Le marché est à la fois trop important et mal défini si l'on veut le revoir. Par contre, le dossier n'est pas solide.

Le laboratoire a dit qu'il ne pouvait pas, compte tenu du nombre de patients nécessaires, mener une étude vitamine B12 plus folate versus folate. Ça, c'est leur problème. Toutefois, on ne peut pas...

Evaluateur de l'ANSM : Climaston, c'est une mise à jour du RCP et de la notice de ce traitement hormonal de la ménopause pour mettre en ligne avec le RCP commun et la notice commune européenne.

C'est la même chose pour les dossiers suivants qui concernent de l'œstradiol en patch transdermique qui est également mis à jour par rapport au RCP commun européen.

- **Médicaments en dermatologie**

M. VITTECOQ : Ascabiol. Si vous êtes d'accord, on peut passer facilement.

- **Médicaments en oncologie et hématologie**

Evaluateur de l'ANSM : C'est une demande d'AMM juridique pour lequel les trois principaux problèmes sont le positionnement. En effet, ils se positionnent par rapport à un princeps, alors que leur présentation n'est pas la même. Entre temps, au niveau européen, il y a eu une nouvelle forme du Taxotère auquel il pourrait se comparer.

On leur demande, par une mesure d'instruction, de se repositionner, de comparer les caractéristiques pharmacochimiques par rapport au produit qui a fait l'objet d'une extension d'indication pour le Taxotère et de justifier une troisième présentation de 140 mg pour 7 ml (au lieu de 160 par 8 ml).

En plus de ça, il y a eu un test de lisibilité qui a été analysé avec quelques petits points restant à régler et pour lesquels on redemande des réponses. Il y a également mes collègues qui ont analysé les procédures de pharmacovigilance avec quelques points de clarification qui sont demandés dans le cadre de cette mesure d'instruction. Ça, c'est pour le Docétaxel pour un évaluateur de l'ANSM.

En ce qui me concerne, Zanosar, c'est une DMI qui datait de 2009, qui était assez monstrueuse, pour laquelle il y avait une notification déjà partielle que vous aviez validée et pour laquelle cette notification n'était pas totale.

Quand j'ai repris le dossier, j'ai regardé globalement l'intégralité des différentes rubriques qui étaient implémentées. En accord avec le groupe, on a choisi de mettre une mesure d'instruction. C'est vraiment le seul point important de tous nos relevés d'avis concernant leur demande en rubrique 4.2. En effet, ils avaient fait une proposition d'ajout sans réelle justification du fait d'une administration prolongée qui était possible. En fin de compte, on leur demande de justifier l'administration prolongée pour modifier cette rubrique 4.2. Pour les problèmes d'efficacité et de *Safety*, ça n'a pas été justifié.

Parallèlement à ça, en dehors des avis peu favorables pour les autres points et notamment la notice, on leur demande de compléter les données pour permettre de donner une information à jour pour la rubrique 4.6 et la rubrique 5.3. On met à jour également la rubrique sur les interactions médicamenteuses.

▪ Plantes

Mme FOURASTE : Je commence par le relevé d'avis du groupe plantes du 10 mai. Nous n'avons que des demandes de modification faites par les laboratoires du Tanakan Ipsen qui demandait des modifications dues à l'actualisation du *Drug Master File (DMF)* pour la substance active.

Nous avons donné un avis favorable.

C'est tout ce que l'on avait pour le 10 mai et pour...

M. BERGMANN : C'est de la provocation.

Mme FOURASTE : Je n'y suis pour rien. Il ne s'agit que d'actualisations du dossier pharmaceutique.

Dans le relevé d'avis du 14 juin, toujours pour les plantes, nous avons d'abord deux demandes d'enregistrement des laboratoires Schwabe pour un produit qui contient du *Rhodiola*. C'est un médicament traditionnel à base de plantes qui est utilisé pour soulager les symptômes du stress tels que la fatigue ou la sensation de faiblesse. L'*European Medicines Agency (EMA)* a défini le libellé. De ce fait, nous n'avons pas eu grand choix. Nous avons donné un avis favorable.

Les laboratoires Forte Pharma également ont fait une demande d'enregistrement pour un médicament qui contient de la valériane, de la mélisse, de la passiflore utilisé pour soulager une tension nerveuse légère et des troubles du sommeil. Là aussi, le dossier pharmaceutique est correct. Nous avons donné un avis favorable.

Parmi les autres demandes : il y avait une demande des laboratoires Weleda pour le produit Tussidoron : le laboratoire Weleda a fait connaître par écrit qu'il ne répondrait pas à la mesure d'instruction. Par conséquent, nous avons prononcé le rejet.

Enfin, le laboratoire du Goménol demande à ce que son produit qui a une durée de conservation de cinq ans soit ramenée à trois ans ; ce qui est très raisonnable. Nous avons donné un avis favorable.

▪ Homéopathie

Mme FOURASTE : Il ne reste que l'homéopathie qui va aller très vite. Je vous demanderai votre attention juste sur un point. Dans les demandes d'AMM des laboratoires Lehning (page 28) j'ai une petite demande de modification de notre procès-verbal. Nous avons donné un avis favorable pour un médicament qui se nomme Famenpax.

Premièrement, il y a une erreur de frappe tout à fait en haut de la page 28. Ce ne sont pas des « questions » qui sont demandées en pharmaceutique puisque l'on a donné un avis favorable. Ce sont des « clarifications » (donc, changement du mot).

Par ailleurs, nous avons évalué un médicament d'un autre laboratoire lors d'une séance précédente avec la même indication. Nous avons indiqué que le médicament devait être réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 18 mois. Nous demandons à ce que la mention soit rajoutée pour ce médicament.

A savoir : " le médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 18 mois".

M. BERGMANN : Pardon de vous embêter mais je ne comprends pas. On avait donné (contre mon avis) au Tanakan un rapport bénéfique / risque défavorable. Comment ça se fait qu'il revienne ?

Mme FOURASTE : Ce n'est pas qu'il revienne, Monsieur, c'est que l'on travaille un peu en parallèle. Il y avait une demande de modification et d'actualisation du *DMF*. Nous, on l'a examinée. Ça arrive maintenant. Le *DMF* a été mis à jour. Il est correct. On a donné un avis favorable. Le groupe de travail continue son travail..

M. BERGMANN : Il a un *DMF* correct mais un bénéfique / risque...

Mme FOURASTE : Oui, la demande était arrivée, nous l'avons examinée... C'est tout...

▪ Sécurité virale, gaz, modifications pharmaceutiques, médicaments génériques

M. VITTECOQ : est-ce que vous seriez d'accord pour que nous approuvions l'ensemble des dossiers qui étaient à l'ordre du jour de cette séance d'aujourd'hui ?

Evaluateur de l'ANSM : Sous réserve pour que Mme ANDRIEU ne participe pas au vote pour l'amorolfine et que M. WARNET ne participe pas au vote pour Perfalgan.

M. VITTECOQ : Nous avons eu une lourde séance avec trois votes :

- Trivastal : il ne nous reste plus que l'indication Parkinson ;
- Vastarel : c'était limite, mais plutôt pas de restriction aux cardiologues ; et
- Art 50 : il y avait une belle unanimité pour le rapport bénéfice / risque défavorable.

En fin de séance, M.Maraninchi, directeur général de l'ANSM, échange avec les membres de la commission, notamment sur les modalités et l'état d'avancement de la réorganisation interne de l'ANSM.

La séance est levée à 13 heures et 38 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-présidents :

Mme Véronique ANDRIEU

M. François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

M. Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

M. Michel BIOUS

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Bertrand DIQUET

M. Jean DOUCET

Mme Isabelle FOURASTE

Mme Anne GAYOT

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Charles MASSON

M. Jean OUSTRIN

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Jean-Michel WARNET

MEMBRES SUPPLEANTS

M. Jean Dominique DE KORWIN

M. Philippe MAINCENT

M. Alain BAUMELOU

M. Claude THERY

M. Michel GUERBET

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean-Paul GIROUD

M. Joël GUILLEMAIN

MEMBRES DE DROIT

Directeur Général : M. Dominique MARANINCHI
M. Philippe LECHAT

PRESIDENTS DE COMMISSIONS

Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON

INVITEE HAUTE AUTORITE DE SANTE

Le représentant de la Haute Autorité de Santé

PARTICIPANTS EXPERTS

Mme A. GOURAUD (CRPV de Lyon)

Mme A. LILLO-LELOUET (CRPV de l'HEGP)