

Commission d'AMM du 2 février 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures 11 minutes.

M. VITTECOQ : Le quorum est largement atteint, je vous propose de commencer maintenant. M. LECHAT ne sera pas avec nous parce qu'il est retenu par quelque chose d'important et de désagréable. M. MARANINCHI viendra sans doute dans la matinée, mais ce n'est pas sûr qu'il maîtrise son emploi du temps. Est-ce qu'il y a des commentaires ?

M. DOUCET : Est-ce que finalement a été acceptée l'idée qu'aux comptes rendus de l'Europe soient associés, en rappel, les comptes rendus de la France lorsqu'il y a divergence ?

M. VITTECOQ : Je ne peux pas vous répondre. À l'heure actuelle, l'agence se concentre plutôt sur des problèmes de réorganisation. Je ne sais pas si M. GARDETTE peut répondre spécifiquement.

M. GARDETTE : L'idée a été retenue. On va l'intégrer au fur et à mesure des retours des prochains CHMP (Committee for Medicinal Products for Human).

M. DOUCET : Donc ça y est ! Cela a été retenu ?

M. GARDETTE : Cela a été retenu dans le principe.

M. VITTECOQ : Il y a un accord de principe ; maintenant dans l'application, cela change complètement.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission numéro 513 du 19 janvier 2012**

M. VITTECOQ : Le procès-verbal est-il accepté ? Pas de commentaires ?

Procès-verbal adopté à l'unanimité.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 16 au 19 janvier 2012**

M. VITTECOQ : Le retour du CHMP, je suis désolé mais M. LECHAT n'est pas là.

- **Nouvelle demande d'ATU de cohorte**

M. VITTECOQ : Le premier point à l'ordre du jour, c'est-à-dire l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte du Signifor dans la maladie de Cushing. Si j'ai bien compris, il est retiré de l'ordre du jour puisque le laboratoire... C'est tout à fait intéressant ce dossier. Je pense que c'est extrêmement intéressant. Alors, voilà, tiens ! Un cas d'école. J'aimerais savoir l'avis du groupe de travail.

M. DOUCET : Par rapport à quelles questions ?

M. VITTECOQ : Par rapport à l'AMM.

M. DOUCET : Par rapport à l'AMM ?

M. VITTECOQ : Nous, commission d'AMM, voyons ce dossier arriver via l'ATU de cohorte. Nous étions au courant parce que M. LECHAT en avait parlé au dernier retour du CHMP en disant qu'éventuellement, il y aurait bien un vote positif du CHMP bien que l'activité ait été très modeste.

Les experts du groupe de travail pensent quoi de ce médicament et de sa place ?

M. DOUCET : Justement, j'avais prévu votre question parce que comme c'était au sujet, j'ai ressorti mes documents et je parle sous contrôle de Mme KUTTENN qui est la grande spécialiste là-dessus.

Globalement, le groupe de travail reconnaissait que c'est un médicament de troisième ligne dans des situations exceptionnelles. Sous cet aspect-là, le fait qu'il soit considéré comme maladie orpheline. était raisonnable. Quoi qu'il en soit, nous avons émis un certain nombre de réserves au niveau de l'Europe. Si mes souvenirs sont bons... L'évaluateur n'est pas là. J'ai retrouvé le document du mois de juin (on avait eu un groupe de travail au mois de juin) dans lequel nous avons souligné un certain nombre de problèmes ou de difficultés qui n'empêchaient pas l'AMM, mais qui nécessitaient tout de même des réajustements. Notamment, des problèmes de posologie chez les diabétiques, des problèmes aussi de qualité de données (qui posait problème dans les études puisqu'on avait même dit, à un moment donné, est-ce qu'il ne faudrait pas une inspection), un problème de cinétique sur lequel il n'y avait pas de réponses aux questions. Ce n'était pas quelque chose de totalement bloquant dans la mesure où c'est un médicament avec une indication très précise de syndrome de maladie de Cushing très limitée, très particulière. C'étaient des remarques que nous avons faites sur les interactions médicamenteuses, sur le QT long. que je ne retrouve pas dans le texte proposé ici pour l'ATU de cohorte. C'est-à-dire que les questions que nous nous sommes posées, on ne les retrouve même pas ; elles n'ont même pas été prises en considération. Il y avait quelques points sur lesquels on avait émis des réserves. Encore une fois je le dis : c'était le problème de la posologie chez les diabétiques, la surveillance du diabète, le QT ; ça c'était quelque chose de très important pour nous. On a l'impression que c'est passé comme ça au niveau de l'Europe.

Si le dossier était passé dans le cadre de l'ATU de cohorte, j'aurais émis cette réflexion. C'est-à-dire que nous n'avons pas la nuance que nous avons donnée par rapport à l'utilisation. Ce n'est pas parce que c'est un médicament qui sera utilisé pour des patients en nombre très limité, dans des conditions très particulières, que l'on ne peut pas avoir un minimum de garantie sur les études préalables qui ont été menées. C'est ma vision. J'aimerais que Mme KUTTENN prenne la parole.

Mme KUTTENN : Je pense que c'est un traitement extrêmement utile mais en quatrième position, quand on a tout épuisé pour les maladies du Cushing avec : des adénomes très volumineux qui ont été opérés, des radiothérapies et tous les autres médicaments anti-hypophysaires ou antisurrénaux qui ne marchent plus. Cela concerne un nombre très limité de patients. Il faut sûrement être vigilant à ce que dans les indications, il n'y ait pas des dérapages et que ce soit proposé comme ça, en première intention parce qu'il y en a que ça risque d'arranger.

M. VITTECOQ : Les Cushing sont suivis par des équipes assez spécialisées, non ?

Mme KUTTENN : Oui. Il faudra que ce soit en milieu hospitalier par des groupes très spécialisés.

Dans le dossier, il est fait référence aux augmentations possibles de la glycémie et aux décompensations de diabète, à la modification du QT. Ce n'est pas très précis sur le rythme de surveillance souhaité.

M. VITTECOQ : En termes d'ATU, parce que j'ai vu que s'il y avait eu dix-neuf patients dans les essais en France, il y a eu vingt-sept ATU nominatives. Comment ça se positionne entre ATU nizoral ou ATU de celui-là ?

Mme KUTTENN : Je pense que c'est nizoral d'abord et celui-là après.

M. VITTECOQ : En pratique ! Ma question, c'est en pratique. Comment font les spécialistes ? C'est plutôt le nizoral que l'on fait en premier et à la limite, celui-là est positionné après le nizoral, c'est ça ?

Mme KUTTENN : C'est ce que je pense. J'ai été interrogée deux fois. Ce sont les réponses que j'ai données.

M. BERGMANN : Juste un petit point concernant l'ATU. En général, on dit dans les libellés d'ATU qu'elle doit concerner des malades qui ne peuvent pas être rentrés dans les essais thérapeutiques. Or, je n'ai pas retrouvé ce libellé-là page 16.

Or, comment on voit que les cinq grands centres français font l'étude de phase III ? Ça pose problème qu'il y ait l'ATU en même temps parce qu'à ce moment-là, on ne va plus recruter dans l'essai thérapeutique alors qu'en général, on précise ça. Par ailleurs, concernant cette phase III, elle est randomisée double-aveugle mais elle est versus quoi ?

M. LIEVRE : Deux doses !

Je suis d'accord avec vous. Les données que l'on a en page 20 sont les suivantes : on a la dose 600 et la dose 900. Il n'y a même pas de comparaison des groupes. Vous n'avez pas trouvé la comparaison des groupes.

M. VITTECOQ : De toute façon, le médicament est sorti de l'ordre du jour. Ceci étant, on peut savoir pourquoi il n'y a plus d'ATU ?

M. GARDETTE: C'est pour l'obtention de l'AMM. Ils ont obtenu l'AMM donc, ils retirent leur ATU.

M. VITTECOQ : En général, on nous fait de temps en temps des ATU nominatives qui passent en cohorte au moment où il y a l'AMM. Là, c'est le laboratoire qui sait.

M. DOUCET : Maintenant l'AMM, c'est une bonne nouvelle pour eux. Comme j'ai, derrière moi, un représentant de la commission de la transparence, il serait intéressant que la commission de la transparence ait, dans les informations dont elle disposera après, à la fois bien entendu l'AMM européenne et les réserves que nous avons... Parce que le résumé de notre compte rendu de groupe de travail, par exemple, ne figure pas dans l'étude cohorte. Je ne sais s'il y a de la transparence là-dedans.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste deux points. Si l'on regarde le RCP qui avait été émis initialement dans le dossier pour la commission d'AMM, on voit, d'une part, que toutes les réserves sur le QT ont bien été prises en compte. Elles font l'objet d'un assez long développement, de même que l'impact du produit sur le métabolisme glucidique avec un rythme de surveillance. Ça a été noté. D'autre part, pour ce qui est des échanges avec la HAS, nous avons régulièrement des points d'information dans la commission de la transparence. Nous leur ferons part des réserves du groupe de travail.

M. DOUCET : Je suis d'accord mais il y a le fond et la forme. C'est un détail mais quand on conseille de faire des autosurveillances de glycémie toutes les deux à trois semaines, aucun diabétologue ne pourrait adhérer à ce genre de chose. Ou le patient est diabétique, il fait déjà ses autocontrôles et il va les renforcer, ou il n'est pas diabétique et s'il fait un contrôle de glycémie capillaire au bout de trois semaines... Ça rentre totalement ; ce n'est pas dans les pratiques... Les autocontrôles, c'est minimum deux par semaine pour les diabétiques de type 2, sinon c'est plusieurs fois par jour. Cela veut dire que ça ne repose sur rien. Ce n'est pas du vécu. C'est une recommandation qui tombera à l'eau.

M. BERGMANN : M. LIEVRE, l'étude dont tu parles, c'est la phase II (qui est page 20). Celle dont je parle est décrite page 16 ; c'est la phase III en cours, recrutement non encore débuté.

M. VITTECOQ : C'est une procédure orpheline.

M. BERGMANN : D'accord, mais cette étude, si l'on donne l'AMM, elle ne se fera jamais. Il y a 148 patients à inclure et cinq centres en France. Elle n'est pas débutée, on ne l'aura donc pas. On pourrait donner une ATU où on a donné une AMM sur la base d'une étude de phase III qui n'existe pas, qui n'est pas encore débutée et qui, probablement, n'existera jamais puisqu'une fois que le médicament aura l'AMM et l'ATU, on ne va pas s'emmerder à inclure des malades dans un essai comparatif randomisé double aveugle.

M. DOUCET : Un autre exemple curieux est que le 900 µg marche mieux que le 600. Ce n'est pas curieux en soi-même que le 600 soit limite et que le 900 marche. En principe, c'est 900. Mais comme chez les diabétiques il peut y avoir, a fortiori compte tenu du retentissement sur le métabolisme glucidique, un déséquilibre du diabète. Il était recommandé au départ de faire 600 à chaque diabétique. C'est-à-dire que l'on n'a pas de données permettant de savoir si l'on est efficace. On a peut-être moins de risque de déséquilibre. Ce sont des exemples qui montrent que l'on ne comprenait pas le fond de ce dossier, sa difficulté. J'avoue qu'en apprenant qu'il a l'AMM, ça me... là, je ne comprends là plus du tout. ATU de cohorte je comprenais mais là...

M. VITTECOQ : Premièrement, c'est une procédure orpheline donc, les critères de phase III ne sont pas exactement les mêmes. Si j'ai compris ce que disait Mme KUTTEN, c'est une petite avancée thérapeutique, ce qui m'intéressait. Parce que nous, en tant qu'experts, nous avons envie d'apprendre des trucs quand on vient ici. Ça a été son positionnement, si je comprends bien. Il est placé après le nizoral, produit qui n'a pas l'AMM, ce qui complique encore les choses puisque l'on ne peut pas faire une vraie étude. Ça aurait été intéressant du versus du nizoral qui n'a pas l'AMM. Tout est très compliqué. Comme le Cushing est orphelin, le principal c'est que ça avance un peu.

M. ROUVEIX : C'est assez ésothérique parce que si je comprends bien, c'est un cas sur un million de patients ; ça fait une soixantaine de Cushing en France. Donc cette phase III là ou II (je ne sais pas), elle est complètement irréaliste. Elle ne peut absolument pas être réalisée. Là, on parle de quoi ? On parle de dix patients à traiter en France avec ce produit. Qu'est-ce que vous voulez faire comme travaux là-dessus ?

M. BERGMANN : Il y a des études, avec un Cushing, il y a des études sur six mois.

M. LIEVRE : Juste un mot pour la forme : page 15, le dernier paragraphe. Ce n'est peut-être pas un analogue de la sandostatine mais plutôt de la somatostatine. On trouve deux fois superposé la sandostatine, ce n'est pas la référence, c'est la somatostatine.

M. VITTECOQ : On a vu ça il y a un mois ou deux, je ne sais plus. Je crois que c'était le 15 décembre. En effet, pour rappel à ce dossier qui avait été vu en commission d'AMM à la mi-décembre.

▪ **Réévaluation du bénéfice / risque des spécialités à base de méthysergide**

Evaluateur de l'Afssaps : Desernil méthysergide est indiqué dans le traitement de fond de la migraine et dans l'algie vasculaire de la face. Sur l'algie vasculaire de la face il y avait une insuffisance de données.

Donc, on proposait une suppression de l'indication sur le traitement de fond de la migraine. Malgré l'ancienneté des données disponibles, l'efficacité du méthysergide est bien démontrée. Selon les cliniciens, c'est un médicament qui reste efficace en cas de crise très fréquente de crises de migraines sévères chez des patients qui n'ont pas répondu à d'autres traitements.

C'est un médicament, actuellement, qui est utilisé en France dans une niche. Il y a moins 2000 patients traités en 2010.

Les données de l'enquête officielle de pharmacovigilance ont mis en évidence des cas de fibrose et de valvulopathie : onze cas de fibrose, rétropéritonéale et deux cas de polyvalvulopathie cardiaque. La commission nationale de pharmacovigilance a considéré que si le bénéfice / risque était considéré comme positif, il fallait néanmoins encadrer très fortement les prescriptions, conformément à l'avis du groupe de travail.

Le groupe de travail a proposé une indication restreinte aux patients en échec des autres traitements et avec une persistance d'une fréquence de crises très importantes (de quatre crises par mois) : l'instauration de la surveillance par des neurologues en l'occurrence (donc réservée aux spécialistes), l'arrêt du traitement après trois mois, également la surveillance de la fibrose, la prévention avec échographie, échocardiographie et radiographie de thorax.

A la commission de décembre, la commission d'AMM avait demandé si, en effet, l'échographie, les examens complémentaires qui étaient proposés pour la fibrose rétropéritonéale étaient efficaces pour détecter, à temps, le début d'une fibrose.

M. VITTECOQ : Y a-t-il réversibilité d'une fibrose débutante ? C'étaient les deux questions.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a deux spécialistes en urologie qui ont été consultés. L'examen de dépistage de la fibrose rétropéritonéale demeure, en effet, l'échographie rénale. La conséquence de la fibrose est un obstacle à la vidange rénale par engainement des uretères, se traduisant par une dilatation en amont des cavités pyélocalicielles. L'examen de dépistage de la fibrose confirmée ne peut être fait que par la tomodensitométrie. L'IRM ne présente pas d'intérêt. Donc, lorsque l'on fait une échographie rénale, on peut considérer qu'à ce moment-là, il y a déjà un problème de dilatation et que ce n'est pas réversible.

A la commission, on avait proposé le retrait d'indication algie vasculaire de la face.

On demande l'avis de la commission sur le maintien ou non de ce traitement de fond de la migraine. Si la commission considère qu'il y a un bénéfice / risque négatif, on fait un arbitrage européen. S'il est positif, on propose néanmoins ce que je vous ai présenté tout à l'heure.

M. BAUMELOU : Je crois que l'analyse sur la survenue d'une fibrose rétropéritonéale est bien faite. Ce qui me frappe toujours dans nos décisions, ce sont les restrictions de prescription. Je ne suis vraiment pas sûr qu'un neurologue spécialiste de la migraine soit plus compétent pour détecter une dilatation modérée de la voie excrétrice qu'un médecin généraliste.

La migraine concerne 10% de la population française. Combien de patients migraineux vont avoir accès à un spécialiste neurologue ou spécialiste... C'est vraiment ce problème des restrictions d'indication à des spécialistes... D'abord, je trouve que c'est un affront au métier de médecin généraliste qui va contrairement à toute la politique que l'on pouvait faire ; ensuite c'est complètement irréaliste. Vouloir faire traiter dix millions de patients migraineux par des neurologues, c'est...

M. VITTECOQ : La restriction aux neurologues, ce sont eux qui l'ont demandé... Ce ne sont pas tous les migraineux.

M. BAUMELOU : Par définition, c'est toujours comme ça.

M. VITTECOQ : C'est un nombre très limité de migraineux. C'est un produit de... Je crois qu'il y avait un consensus là-dessus. Ce n'est pas le traitement de première intention de la migraine, lequel cas relève du médecin généraliste. Ce n'est justement pas ce que nous voulions.

M. BERGMANN : Ce dossier me perturbe de plus en plus. Je vous rappelle que sur les 146 pays de la planète, seuls six ont ce produit. En Europe : la France, la Belgique, les Pays-Bas. Les migraineux anglais,

italiens, espagnols, et les migraineux américains vivent sans ce produit. On se demande comment ils font ? C'est toujours choquant quand ces produits ne sont pas admis dans beaucoup d'autres pays alors qu'on en a absolument besoin ; comme si des migraineux français étaient différents ou différemment traités.

Ensuite, un traitement de fond qu'il ne faut pas donner pendant plus de six mois, je ne comprends pas. Il est clair que si un migraineux est nettement amélioré par ce produit, il ne va pas s'arrêter au bout de six mois, surtout si c'est un médicament d'énième ligne et de dire : « on l'arrête trois à quatre semaines » car les cures de six mois doivent être suivies d'un arrêt de trois à quatre semaines avant de recommencer une cure, c'est soit un vœu pieux (parce que ça ne sera pas fait), soit un cache-misère (parce que l'on sait très bien que la fibrose rétropéritonéale, ce n'est pas parce que l'on aura arrêté un mois tous les six mois qu'elle va s'arrêter d'évoluer. Finalement, au bout de dix ans, ce sera neuf ans de traitement. Le risque reste.

Je vous rappelle que cette fibrose rétropéritonéale est, avec ce produit, relativement fréquente puisqu'il y a dix, vingt cas certains pour très peu d'utilisateurs ; alors que pour les autres produits, dont on a jugé que le bénéfice / risque était défavorable tel que les dérivés de l'ergot de seigle qui étaient cent fois plus utilisés, la fibrose rétropéritonéale était cent fois moins fréquente. Donc, on a refusé un risque très rare pour beaucoup de malades et l'on accepte un risque très important pour peu de malade. Ce n'est pas logique.

Enfin, n'oublions pas que les essais cliniques médiocres, il est vrai... mais tous les essais avec un comparateur actif n'ont pas réussi à mettre en évidence de différence de supériorité de ce produit par rapport à d'autres médicaments qui avaient été testés dans un certain nombre d'essais de médiocre qualité mais existant quand même. Donc, la vraie question est : est-ce que ces quelques centaines de malades français traités à ce traitement-là ont vraiment fait les essais loyaux des autres alternatives de traitement de fond ; est-ce que vraiment si l'on n'avait pas ce produit sur le marché, on les mettrait – eux spécifiquement français – dans une impasse thérapeutique insoluble.

Tout cela me fait dire - pardon d'être un peu monomane - que nous n'avons pas de politique d'évaluation du rapport bénéfice / risque et que l'on va prendre la décision (qui semble être celle des neurologues) de laisser ce médicament sur le marché (je ne suis pas d'accord) alors qu'il a un bénéfice / risque infiniment moins bon que ceux d'autres produits pour lequel on n'a pas eu de scrupules à proposer un retrait d'AMM.

M. LIEVRE : Je suis tout à fait d'accord avec ce que dit M. BERGMANN, dans la mesure où il n'y a aucun essai qui soit convainquant déjà contre placebo. C'est de très mauvaise qualité, ancien, avec de temps en temps des méthodes qui sont vraiment curieuses ou alors ce n'est pas concluant.

Donc, il y a déjà un problème d'efficacité qui est évident. Le problème de la sécurité émerge mais on sait très bien que l'on passe à côté de beaucoup de valvulopathie... On en a la preuve, vu la preuve récente. Quand on regarde en page 59 la pharmacologie, il y a deux remarques sur le tableau : pour 5-HT_{2A} 5-HT_{2C}, on nous parle de PKI et PKD. J'aimerais savoir l'avis des pré-cliniciens : qu'est-ce que PKI et PKD ? Ça, je n'en sais rien.

Pour l'agoniste 5-HT_{2B}, on a le PA2. Là, ça correspond vraiment à quelque chose. De toute la série qui a été testée ici, c'est de loin le PA2 qui est le plus élevé. Ce PA2 élevé indique une affinité évidente du produit pour les récepteurs 5-HT_{2B}. C'est quand même difficile à l'heure actuelle de s'être débarrassé, heureusement, d'autres agonistes 5-HT_{2B}, dont le dernier a été Celance (à moins que ça ne soit le Médiator). Garder un produit pour lequel on a une notion extrêmement mince d'efficacité et en plus, c'est une seconde ligne... On n'a aucune supériorité par rapport à d'autres produits. On n'a aucun essai qui a été réalisé chez des patients en échec de la première ligne. Je pense que c'est la moindre des choses, quand on est en seconde ligne, d'avoir la preuve de l'efficacité chez le patient qui ne répond pas à la première ligne.

Donc, vraiment on a les éléments pharmacologiques et toxicologiques et de pharmacovigilance pour refuser de garder ce produit aux vues d'une efficacité qui est loin d'être prouvée.

M. BAUMELOU : On est quand même étonné dans un département uro-néphrologique parisien, Pitié-Salpêtrière, qui draine un nombre absolument considérable de patients. Je suis désolé de vouloir dire ça parce que c'est purement empirique, invécu... Ce n'est pas du tout scientifique. Je suis très étonné de vous dire qu'en termes de sclérose rétropéritonéale ayant un retentissement sur la voie excrétrice et se caractérisant par une diminution modérée du débit de filtration glomérulaire, c'est une pathologie, mais vraiment très rare. Je n'ai pas vu, au cours des vingt dernières années, une fibrose rétropéritonéale au méthysergide.

Actuellement, les scléroses rétropéritonéales que nous voyons sont des maladies lymphomateuses ou des scléroses rétropéritonéales idiopathiques. Vous allez me dire que peut-être, l'enquête n'a pas été

suffisamment fouillée. C'est possible. Mais c'est également une pathologie rare. Je ne sais pas ce que vous avez retiré de votre interrogatoire des urologues. Je me trompe peut-être.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est la même chose. Ils m'ont dit qu'ils n'en voyaient plus du tout... - ils en avaient vu dans le passé - des fibroses rétropéritonéales liées au méthysergide et qu'en effet, actuellement, c'étaient des fibroses liées au cancer ; et exceptionnellement des fibroses idiopathiques.

Sur la durée du traitement, par rapport à ce que disait M. BERGMANN, les patients qui justifient ce traitement... (Le traitement de fond de la migraine ce n'est pas un traitement à vie, ce sont des périodes)... les patients migraineux, en général, se traitent par des traitements de la crise qui sont quand même très efficaces. Ceux qui justifient d'un traitement de fond sont ceux qui, à une période de la migraine, ont des crises très rapprochées. On ne donne pas un traitement de fond pendant des années et des années. C'est en général, pour une période un peu particulière. Selon les cliniciens spécialistes de cette pathologie, dans certains cas, il y a des patients qui ont eu d'autres traitements de fond, qui sont en impasse thérapeutique et à qui l'on donne ce traitement... un peu pour passer le cap. Mais le traitement n'est pas poursuivi indéfiniment. Ce sont les remarques des cliniciens.

M. CARON : Je voudrais rebondir un peu sur ce qui a été dit.

L'effet indésirable est, à l'évidence, non évitable d'après ce que nous disent les urologues. En tout cas, la surveillance échocardiographique est nécessaire mais attestera de la fibrose rétropéritonéale avec ce produit. On ne pourra donc pas prévenir cet effet indésirable. C'est un premier point et c'est ce qui avait, je le rappelle, amené votre sursis à statuer, au niveau de l'AMM.

Concernant maintenant la rareté des effets indésirables signalés en notification spontanée. Oui, effectivement, nous avons treize ou quatorze effets indésirables qui nous ont été notifiés depuis des dizaines d'années. Mais, on est toujours frappé par la richesse de la littérature. Dans cette littérature, on retrouve plusieurs centaines d'observations de fibrose rétropéritonéale. Actuellement, on estime que le nombre de patients traités (estimation bien sûr inexacte certainement) se résume à quelques milliers de patients. On nous a parlé de 1 900 à 2 000 patients qui pourraient être traités avec le Désernil. Ce sont des traitements au long cours et je reste donc persuadé que ce sont des patients qui sont tout à fait tolérants au Désernil et qui n'ont jamais développé de problème de fibrose avec ces produits.

Par contre, pour un patient mis récemment au Désernil, et je pense que ces patients sont relativement rares, le risque me paraît beaucoup plus important et serait susceptible d'expliquer ce désaccord entre la littérature qui, il y a longtemps, nous a signalé de nombreux effets indésirables à type de fibrose rétropéritonéale avec ce produit et qui, désormais, est très peu parlante en termes d'effets indésirables fibrosants.

M. TRINH-DUC : On n'a pas eu la réponse sur l'éventuelle réversibilité, la question qui avait été posée premièrement. Deuxièmement, est-ce que l'on connaît le délai d'apparition ? Ce n'est pas quelque chose qui apparaît, qui s'installe à bas bruit. Donc est-ce qu'il est possible, est-ce qu'on considère, pour les onze cas, que vous avez... que la fibrose s'est installée dans un délai de combien ? Est-ce que l'on peut le savoir ? Est-ce qu'il y a une surveillance à faire chez les "de novo" ? Est-ce que l'on peut conseiller de faire un contrôle au bout de six mois, par exemple, ou un an, par un scanner (puisque c'est l'examen qui semble être l'examen de référence, vous nous le disiez) et qui permettrait de savoir si ce sont des patients susceptibles de faire une fibrose ou pas ? Est-ce qu'il y a une date favorable de contrôle ?

Evaluateur de l'Afssaps : La question de savoir si c'est réversible est une question difficile. Il y a eu certains patients (d'ailleurs c'est noté dans le RCP) pour lesquels il y a eu apparemment une réversion de la fibrose, mais c'était probablement à un stade très précoce. Sur un dépistage vraiment précoce de la fibrose, ce sera le scanner. Je ne pense pas que l'on puisse demander de faire un scanner...

M. TRINH-DUC : Le délai ?

Evaluateur de l'Afssaps : Le délai d'apparition de la fibrose ? Il y a eu quelques cas, selon la pharmacovigilance, qui sont arrivés dans le délai de six mois.

M. BAUMELOU : Ce que l'on peut dire sur la réversibilité, c'est que lorsqu'il y a une fibrose qui est parlante sur le plan rénal (c'est-à-dire qu'il y a une petite détérioration de la fonction rénale), c'est souvent la découverte d'une créatininémie un peu élevée qui fait découvrir une petite dilatation de la voie excrétrice. Cela se solde, en général, par une montée de sonde double J, un retour à une fonction rénale normale.

Ce que l'on observe c'est que sous corticothérapie, ce qui est fait habituellement c'est une petite période à un 0,5 mg/kg/j, puis on descend à 10 mg/j, on arrive à stabiliser ces patients. On ne voit pas de réversion, on ne voit pas de disparition de la fibrose mais on voit des claires diminutions. Mais c'est dans les fibroses idiopathiques. Dans les fibroses idiopathiques, vous voyez une claire diminution de l'épaisseur de la fibrose. Il y a même des cas où il y a des tentatives d'arrêt de la – je l'ai vécu – corticothérapie où vous voyez

reflamber la fibrose. Ça, c'est la fibrose idiopathique. Je ne sais pas comment ça se passerait dans une fibrose au Desernil.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est pour apporter une précision par rapport à la durée d'apparition de la fibrose rétro-péritonéale, par rapport à l'initiation du traitement dans le rapport qu'avait fait M. MALLARET. Il avait souligné que dans tous les cas, c'était des durées qui étaient supérieures à six mois de traitement. Si l'on détaille le nombre de cas, c'était : 16 mois, 6 mois, 36 mois, 24 mois, 24 mois, 36 mois, 8 mois, 240 mois, 48 mois, 48 mois, 24 mois, un cas non renseigné et 120 mois. Donc, des durées de traitement qui sont très importantes, et ce qu'avait souligné M. MALLARET, c'était le fait que dans trois cas, il y avait une fenêtre thérapeutique qui avait été respectée mais qui n'avait pas été suffisante pour protéger les patients.

M. BERGMANN : C'est donc bien durée-dépendant, et proposer un traitement court pour un traitement de fond, c'est voué à l'échec parce que, soit ça sera effectivement suivi sur des traitements courts et à ce moment-là ce n'est pas efficace dans l'histoire de la vie d'un migraineux de lui enlever sa migraine pendant six mois, un an et après à revenir à la case départ ; ce n'est pas utile, soit ce ne sera pas suivi, à ce moment-là, ça devient dangereux.

M. REVEILLAUD : Je remercie M. BAUMELOU d'être un grand défenseur de la médecine générale. Je signale, par ailleurs, que c'est un produit que j'ai connu il y a une trentaine d'années. Effectivement, on n'avait pas grand-chose à se mettre sous la dent à ce moment-là. Depuis, on a fait des progrès avec les bêtabloquants inhibiteurs classiques et autres plus modernes. Ce qui me gêne un petit peu dans les effets indésirables de ce produit c'est que, vous avez vu que même quand on respecte des fenêtres thérapeutiques de trois, voire quatre mois, on a quand même le risque de faire courir au patient de l'installation de cette fibrose. Donc là, sur la durée de la fenêtre c'est... Je suis un peu gêné. Je n'ai pas d'argument.

J'avais deux patients sous Desernil, il y a quelques années, je n'ai plus aucun patient, je ne pense pas que des généralistes aient des patients sous Desernil actuellement. On préfère leur faire courir des risques peut-être avec des bêtabloquants, d'autres produits, qu'avec ce produit surtout après ce qui s'est dit sur les fibroses et valvulopathie en ce moment.

M. DIQUET : Je reviens sur ce qui nous avait été présenté l'autre fois, peut-être il y a des troubles de la mémoire mais j'avais compris qu'il avait été décidé, sur la base d'un rechallenge, que le risque était en faveur de la molécule. Mais je n'avais pas bien compris, et aujourd'hui je ne comprends toujours pas, comment on peut, si la fibrose n'est pas réversible, considérer qu'il y a un effet lors d'une remise sous traitement. Soit la fibrose est irréversible et à ce moment-là la réintroduction va aggraver (mais la fibrose n'aura pas disparu), soit la fibrose est réversible et à ce moment-là, on ne peut pas considérer comme décisif pour le risque de le supprimer.

M. CARON : Je peux le redire autrement. Nous avons posé la question, la dernière fois, est-ce que c'est réversible ou pas réversible ? Parce que dans la démarche de proposition de retrait, il avait été dit, il y a eu des rechallenges positifs ; ça a relancé les effets secondaires ; donc c'est un rechallenge positif à rattacher à la molécule. Mais si la molécule entraîne un effet définitif, à ce moment-là, ça pose question vis-à-vis du rechallenge. C'était peut-être une erreur d'interprétation.

M. VITTECOQ : Quelqu'un qui a une fibrose se...

M. CARON : J'imagine que le rechallenge, dans ce cas-là, aboutit à une aggravation des images échographiques avec un resserrement des uretères qui se confirme, qui s'aggrave. Mais je pense que l'on peut voir les deux situations : la stabilisation de lésion à l'arrêt mais aussi une progression de la fibrose qui va effectivement continuer pour elle-même et entretenir le processus.

M. VITTECOQ : Ecoutez, je ne sais pas s'il y a d'autres personnes qui veulent s'exprimer. Je pense qu'alors là, nous sommes totalement dans notre rôle d'expert, si l'on veut répondre à une question précise qui n'est pas de savoir si l'on garde sur le marché ou je ne sais quoi. C'est la question ; c'est : considérez-vous que le rapport bénéfice / risque est négatif ou... Ce qui veut dire que si l'on dit qu'il est négatif, ça va vers un arbitrage européen, l'article 31 et tout le reste ; c'est pour cela que la décision finale, on verra.

M. BERGMANN : L'arbitrage européen va être facile vu qu'il y a 24 des 27 pays de l'Europe qui n'ont pas le produit.

M. VITTECOQ : Non, ce n'est pas sûr. L'autre question, c'est : est-ce que le rapport bénéfice / risque est positif ? Je vous propose que l'on vote par écrit parce que le sujet est compliqué. Donc, que chacun s'exprime sur le bénéfice / risque positif ou bénéfice / risque négatif.

M. ALBIN : Juste une question de règlement intérieur. Est-ce que le représentant de la commission de la transparence vote ou pas dans votre règlement intérieur ?

Evaluateur de l'Afssaps : La réponse est oui. Il vote.

M. VITTECOQ : Vous écrivez favorable ou défavorable.

Pour le Desernil : 21 défavorables et 2 favorables.

▪ **Réévaluation du bénéfice / risque des spécialités à base de tianeptine sodique**

Evaluateur de l'Afssaps : M. VITTECOQ, je propose que l'on commence quand même à étudier le dossier Stablon parce qu'il y a trois présentations : une des résultats de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, la deuxième des résultats du groupe de travail qui a évalué le profil du produit au niveau des indications et en dernier, on devait faire un point sur les données de pharmacovigilance. Si jamais, Mme PETITPAIN qui devait présenter les données de pharmacovigilance n'était pas arrivée, je ferais un duo avec M. CARON pour les présenter, pour ne pas retarder l'ordre du jour.

C'est l'évaluateur stupéfiants et psychotropes qui va présenter les résultats de l'évaluation qui a été faite par la commission nationale des stupéfiants et les psychotropes.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste pour cadrer le dossier, c'est, en effet, parti de la commission des stupéfiants et psychotropes (CNSP) qui a demandé une réévaluation du rapport bénéfice / risque. Donc, il va y avoir, d'abord une présentation de l'évaluateur stupéfiants et psychotropes ensuite, sur la réévaluation du bénéfice / risque, les aspects bénéfice et risque et enfin la conclusion.

Evaluateur de l'Afssaps : Une première enquête d'addictovigilance a été réalisée en 2005, couvrant les seize premières années de commercialisation du Stablon en France. Cette étude a permis d'estimer une fréquence du nombre de cas d'abus et de pharmacodépendance entre 1 à 3 pour 1 000 patients traités. Les sujets surconsommant étaient majoritairement des femmes de moins de 50 ans et présentant des antécédents de dépendance. Ces résultats ont conduit à la modification de l'information du Stablon suivie de la diffusion d'une lettre aux prescripteurs et de la réalisation de deux études par le laboratoire à la demande de l'agence afin de renseigner les effets immédiats.

En janvier 2011, l'agence a été informée, par le laboratoire, du retrait de l'AMM en Géorgie et de l'inscription du Stablon sur la liste des psychotropes en Russie, en Ukraine et en Arménie, suite au signalement de plusieurs cas d'abus et d'injection chez des toxicomanes en Russie. A la suite de ces mesures, l'enquête d'addictovigilance a été actualisée.

Concernant les deux études demandées par l'agence et conduites par le laboratoire :

- la première étude est une étude préclinique de discrimination comparant la tianeptine à quatre substances connues pour leurs potentiels d'abus et de dépendance avérés ;
- la deuxième étude est une étude clinique comparant une dose unique et suprathérapeutique de la tianeptine versus méthylphénidate versus placebo.

Les résultats de ces deux études n'ont pas permis d'apporter de preuves formelles pour un effet psychostimulant de la tianeptine. Par contre, ces résultats donnent des arguments en faveur d'effets proches de la tianeptine pour des effets psychostimulants.

Concernant les notifications des cas spontanés couvrant la période 2006-2010 et émanant des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance), des CRPV et des laboratoires : après identification des doublons, on a collecté 45 cas dont 8 cas émanant de l'assurance maladie. Comme pour la première enquête, les sujets concernés sont des sujets plutôt jeunes et féminins avec des antécédents psychiatriques et des antécédents d'abus ou de consommation de produits psychoactifs.

Les effets recherchés, quand ils sont connus, sont des effets anxiolytiques "planants" ou stimulants et à noter, des consommations élevées de dose journalière puisque près de la moitié des sujets concernés ont consommé entre une boîte et trois boîtes et pour deux cas, plus de dix boîtes par jour. A noter également un nomadisme médical et / ou pharmaceutique pour près d'un tiers des patients concernés.

Concernant la durée de l'abus : quand elle est mentionnée, elle est, pour la moitié des patients, entre un à quatre ans et peut être supérieure à dix ans. On a eu connaissance, pour au moins 23 sujets parmi les 45 observations, d'une tentative de diminution de dose ou d'une tentative de sevrage, et pour 13 patients des 23 sujets concernés, une hospitalisation pour sevrage. On relève quatre sujets pour lesquels il y a eu des tentatives multiples de sevrage dans un cadre hospitalier dont, pour un cas, onze tentatives d'hospitalisation.

On a vu que près d'un tiers des patients ont pratiqué un nomadisme médical ou pharmaceutique pour obtenir le produit, mais la falsification de l'ordonnance est également un des moyens pour obtenir le Stablon comme le souligne les enquêtes sur des ordonnances falsifiées.

Concernant Oppidum : Oppidum, pour rappel, est une enquête réalisée chaque année chez des sujets dans des services spécialisés pour les soins aux toxicomanes. Donc, cette enquête permet d'avoir des données concernant la consommation de produits psychoactifs et de les comparer en fonction des indicateurs de détournement.

Pour la tianeptine : si l'on compare la tianeptine avec les autres antidépresseurs, on voit que les indicateurs de détournement sont particulièrement élevés (pour trois d'entre eux surtout) : le pourcentage d'abus et de dépendance, le pourcentage de prise concomitante d'alcool et le pourcentage d'obtention illégale.

En 2011, une actualisation des données a été faite et cela a permis de collecter douze cas dont deux cas déjà signalés, et dix nouveaux cas dont trois notifications émanant de l'assurance maladie.

Concernant les cas signalés : ce sont deux femmes qui ont eu des tentatives multiples de sevrage.

Concernant les dix nouveaux cas, le profil est toujours similaire : sujets jeunes, consommation élevée et nomadisme.

Evaluateur de l'Afssaps : Maintenant, systématiquement quand on évalue un médicament (et notamment concernant le potentiel d'abus et de dépendance), on interroge les bases de l'assurance maladie. En particulier, on a recruté un pharmacoépidémiologiste qui interroge l'EGB (Echantillon Généraliste de Bénéficiaires). Maintenant, cette démarche est faite systématiquement.

Evaluateur de l'Afssaps : L'EGB est un échantillon au 1/97^{ème} donc, près de 1/100^{ème} des affiliés au régime général.

L'analyse de l'EGB, sur la période 2006 à 2010, a permis d'identifier près de 10 000 sujets exposés, c'est-à-dire, pour lesquels au moins un remboursement de Stablon a été fait. Donc, si l'on rapporte à la population générale, c'est plus d'un million de sujets. Pour l'année 2010, environ 370 000 sujets dans la population générale ont été exposés à la tianeptine. On note une diminution de la prévalence d'exposition depuis 2006. Toutefois, cette prévalence demeure élevée puisqu'elle est de 5,4 pour mille sujets issus de la population générale en 2010.

L'analyse des conditions de prescription de délivrance a permis d'identifier un temps d'exposition médian à huit mois et pour près de la moitié des cas, il n'y a eu qu'un seul remboursement. On voit que la quasi-totalité des prescriptions émane des médecins-généralistes.

Une méthode de classification a été appliquée et a permis d'identifier une population déviante. Cette population concerne un sujet traité sur mille patients traités. Ce sont des sujets jeunes, pratiquant également un nomadisme important. Une analyse de l'EGB a également permis de montrer que la proportion de patients dont la posologie est supérieure à deux fois l'AMM, augmente significativement au cours du temps, en particulier lorsque le traitement est de plus de seize mois. Enfin, si l'on compare la tianeptine avec deux autres antidépresseurs (la miansérine et la mirtazapine), avec des populations quasi-identiques, on voit que le risque relatif d'avoir une posologie supérieure à deux fois l'AMM est deux fois plus élevé avec la tianeptine, et que ce risque relatif augmente avec l'âge pour la population supérieure à 70 ans.

Compte tenu de la persistance des cas d'abus et de pharmacodépendance à hauteur d'un sujet pour mille patients traités, de la gravité des cas et concernant des sujets plutôt jeunes, féminins avec des tentatives de sevrage difficile, la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a proposé la réévaluation du rapport bénéfice / risque. Si, à l'issue de cette réévaluation, le rapport bénéfice / risque est jugé favorable, une prescription sur ordonnance sécurisée pourrait être envisagée ainsi qu'une information auprès de l'assurance maladie.

Sachant que cette dernière proposition de prescription sur ordonnance sécurisée intervenait dans un deuxième temps - comme l'a dit Catherine - si jamais le Stablon était maintenu sur le marché, ce n'était pas la première proposition de la commission des stupéfiants qui souhaitait, d'abord, la réévaluation du bénéfice / risque.

Evaluateur de l'Afssaps : Sur la réévaluation du bénéfice / risque de la tianeptine, c'est un médicament qui a une AMM depuis 1987 dans la dépression (épisode dépressif majeur), à une posologie de 37,5 mg et à une posologie de 25 mg chez le sujet âgé et qui a un SMR (Service Médical Rendu) important.

Les données d'efficacité comprennent principalement trois études en aigu en double insu versus placebo d'une durée de six semaines, une étude de maintien d'efficacité et 19 études en double-aveugle versus comparateur mais sans groupe placebo.

- Il y a une première étude en aigu, l'étude de Montgomery, qui est une étude négative qui comparait tianeptine 37,5 mg / 75 mg au placebo.
- L'étude Cassano, qui comparait la tianeptine à l'imipramine et le placebo. C'est un design d'étude particulièrement recommandé pour étudier les antidépresseurs. Là, il y a une différence statistiquement significative sur le score MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) et également sur le taux de répondeurs ; les taux de répondeurs étant définis par une diminution de 50% de l'échelle considérée.
- Ensuite, l'étude Costa, encore une comparaison versus placebo et également une étude positive, sur le score MADRS mais qui ne passe pas pour le taux de répondeurs mais qui n'est pas très loin puisque l'on a 58 % versus 41 %.
- Une étude long terme de prévention des rechutes et des récurrences sur 18 mois, qui est également positive ; ce que l'on demande toujours dans les dossiers des antidépresseurs. Une étude de 1997.
- Enfin, il y a 19 études comparatives mais sans groupe placebo. C'est très difficile de conclure puisque l'on ne peut pas garantir la sensibilité de l'essai.

Néanmoins, dans toutes ces études, les résultats semblent comparables entre la tianeptine et les différents traitements qui ont été étudiés, aussi bien les tricycliques que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. A noter que l'on a une étude de six mois (comparée à la miansérine) chez des patients âgés en moyenne de 78 ans.

L'avis du groupe de travail : les réponses du laboratoire étaient tout à fait insuffisantes en ce qui concerne le mécanisme d'action à l'amineptine et la cinétique de médicament. En ce qui concerne l'efficacité, le GTNPA (Groupe de Travail sur les médicaments de Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie et antalgie) considérait que la tianeptine avait une efficacité mais qui était faiblement démontrée.

Pour vous donner un petit peu une vue d'ensemble des antidépresseurs, et en général des dossiers : dans les dossiers d'AMM des antidépresseurs, il y a souvent des études négatives versus placebo puisque la réponse au placebo des antidépresseurs est très variable. Donc, dans les dossiers, on a éventuellement une étude sur deux qui est négative ou même parfois davantage.

Evaluateur de l'Afssaps : On va passer à la pharmacovigilance.

M. VITTECOQ : Juste sur l'efficacité. Donc, le groupe conclut « faiblement démontré », mais vous nous avez dit que le SMR était important.

Evaluateur de l'Afssaps : Important, oui. On dit « faiblement démontré », parce que l'on n'a que quatre études en aigu ; souvent on en a plus. Actuellement c'est sûr que c'est un produit un petit peu ancien. Il y a une étude négative en aigu, une étude franchement positive, une quasiment positive (mais pour les répondeurs, c'est le p qui n'est pas significatif), une étude de maintien d'efficacité. Disons que l'on considère que l'efficacité est démontrée et que c'est un médicament qui a une efficacité, néanmoins, modeste.

Evaluateur de l'Afssaps : On va faire un duo avec M. CARON, s'il est d'accord.

L'évaluation du profil de sécurité de ce produit a été menée par le centre régional de pharmacovigilance de Lorraine. Il a couvert toute la période depuis la commercialisation du produit de 1989 à 2011. Le CRPV avait souhaité rappeler l'avis de la HAS positif en juillet 2006, d'un SMR important et, selon les renseignements que nous avons, le produit devrait être réexaminé, cette année, devant la commission de la transparence. La posologie moyenne est d'un comprimé trois fois par jour et il y a, actuellement, deux génériques sur le marché.

Les données de la notification spontanée montrent, sur 22 ans de commercialisation, un nombre limité d'effets indésirables : il y a 426 effets indésirables graves, 501 effets indésirables non graves

Le taux de notification moyen est de onze effets indésirables graves pour 100 000 patients amenés. Le petit graphe (qui est en bas et à gauche) montre l'évolution des données de consommation sur les dernières années avec un infléchissement début 2011. Je pense qu'il est trop tôt pour en tirer encore des conclusions. (En haut et à droite) le profil de déclaration des événements indésirables graves avec, depuis 2004, une diminution constante du nombre d'effets indésirables déclarés et en dessous, la répartition de ces effets indésirables par SOC (Système Organe Classe), qui montre une prédominance dans la sphère hépatique, la sphère neurologique et la sphère psychiatrique avec, en quatrième position, des hyponatrémies.

Chaque SOC a fait l'objet d'un examen par le comité technique de pharmacovigilance puis par la commission nationale de pharmacovigilance. Comme vous l'avez vu, le nombre d'effets indésirables était limité. Il y avait souvent des facteurs de coprescription qui intervenaient et qui ont été interprétés. Donc, suite à cette revue au cas par cas des effets indésirables, la commission nationale de pharmacovigilance

souhaitait mettre l'accent sur la nécessité de faire évoluer le résumé des caractéristiques du produit en ce qui concerne les affections hépatobiliaires, les affections neurologiques, les affections psychiatriques, les hyponatrémies qui n'étaient pas listées pour le moment et les affections de la peau avec, exceptionnellement, des réactions bulleuses. Par contre, les effets dans la sphère cardiaque de type hypotension orthostatique et hypotension gastro-intestinale, hypotension pancréatique et hématologique, neutropénie à granulocytose n'ont pas été retenues parce que le niveau de preuve était insuffisant.

Suite à la présentation en commission nationale de pharmacovigilance, nous avons demandé au CRPV de Nancy d'affiner son analyse en mettant en perspective les prescriptions et les effets indésirables graves en fonction de l'âge. En effet, les débats au cours de la commission nationale de pharmacovigilance ont permis de mettre en évidence une prescription importante chez des patients âgés de plus de 65 ans et l'on voulait savoir si les effets indésirables graves étaient plus importants dans cette tranche d'âge. Donc, vous avez les prescriptions chez les patients de plus de 65 ans qui sont la moitié des prescriptions de tianeptine en France avec des effets indésirables non graves (qui sont limités dans cette population à 35 %) et, par contre, des effets indésirables graves qui représentent 60 % des effets indésirables graves pour les patientes de plus de 65 ans.

Sur 426 effets indésirables graves, il y en a 67 % qui surviennent chez des patients âgés de plus de 60 ans et 45 % chez des patients âgés de plus de 75 ans. On a une petite surreprésentation de la survenue des effets indésirables graves chez les plus de 65 ans à mettre en perspective avec le fait que 50% des prescriptions sont dans cette tranche d'âge.

Représentation des effets indésirables par SOC chez les personnes âgées de plus de 65 ans : on retrouve, sans grande surprise, une notification importante des affections du système nerveux et, en particulier, des confusions et des hyponatrémies chez les personnes âgées.

Les atteintes hépatiques : elles sont des atteintes qui prédominent dans la classe d'âge 45-55 ans.

En conclusion :

La commission nationale de pharmacovigilance a, d'une part, insisté sur le fait (comme la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes) qu'en raison du profil de pharmacodépendance et d'abus de ce produit, elle souhaitait qu'il y ait une réévaluation du bénéfice / risque de ce produit. Donc, ce dossier vous est présenté aujourd'hui. Du point de vue strictement de la pharmacovigilance, si l'on fait abstraction des données d'abus et de pharmacodépendance, le signal a été jugé comme modéré avec la nécessité de modifier un certain nombre de rubriques du résumé des caractéristiques du produit et surtout de communiquer vers les prescripteurs, étant donné qu'il semble que ce produit bénéficie d'une réputation de produits quasi-placebo avec des effets indésirables mal connus et, en particulier, avec une préoccupation pour les sujets de plus de 65 ans, pour lesquels la possibilité de mener une étude a été évoquée.

M. VITTECOQ : Les atteintes hépatiques étaient des atteintes graves puisqu'il est marqué : « dix atteintes sévères ». Il y a eu des transplantations hépatiques ?

M. CARON : Oui. Il y a eu, effectivement, des transplantations hépatiques. Elles sont survenues dans les premières années qui ont suivi la commercialisation (dans les quatre ou cinq premières années qui ont suivi la commercialisation) et ces atteintes graves avec transplantations ou ces hépatites subfulminantes ou fulminantes (elles sont au nombre de trois si mes souvenirs sont bons) ont des facteurs confondants et qui étaient, notamment, à cette époque, une coprescription avec de l'Anaxyl ou de l'Atrium.

Cependant, ces atteintes graves nécessitant une transplantation ou ces atteintes avec insuffisance hépatocellulaire... tout compte fait, elles ont disparu. Après les cinq premières années de commercialisation, on a certes encore eu des atteintes hépatiques sévères parce que la symptomatologie fait juger que l'atteinte est sévère, mais les atteintes hépatiques avec insuffisance hépatocellulaire n'ont plus été mise en évidence après le retrait de l'Anaxyl et la disparition de l'Atrium.

Evaluateur de l'Afssaps : Le Stablon est majoritairement consommé en France puisque 60 % des ventes de Stablon sont des ventes françaises. Il est commercialisé dans d'autres pays de l'union européenne et, en particulier, les pays de l'Est.

Evaluateur de l'Afssaps : Sur les pays européens, il y a au moins 13 pays qui l'ont : l'Allemagne, le Portugal et majoritairement ou autrement, les pays de l'Est.

M. VITTECOQ : 13, vous dites, dans la communauté sur les 27.

Evaluateur de l'Afssaps : La synthèse de ce dossier. La commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a jugé qu'il y avait un signal fort d'abus et de pharmacodépendance et a demandé une réévaluation du bénéfice / risque de la tianeptine. Si, à l'issue de la réévaluation, ce bénéfice / risque est considéré comme favorable, la commission des stupéfiants et des psychotropes propose des mesures de

minimisation du risque : ordonnance sécurisée, limitation de la durée de prescription, lettre au prescripteur et un travail, également, avec la CNAM. Le groupe de travail considère que l'efficacité de la tianeptine est démontrée mais, néanmoins, faiblement avec une efficacité que l'on peut considérer comme modeste. Enfin, la commission nationale de pharmacovigilance a soutenu la demande de réévaluation. Les effets indésirables sont jugés peu fréquents, de gravité modérée par rapport au volume des ventes de ce produit en France et elle propose, néanmoins, de modifier le RCP pour mettre à jour les effets indésirables de ce produit.

Aujourd'hui on demande à la commission d'AMM de se prononcer par rapport à deux propositions. Soit, le rapport bénéfice / risque est considéré comme favorable. Il y a des mesures de minimisation du risque de pharmacodépendance et d'abus qui sont proposées : ordonnance sécurisée, limitation de la prescription à 28 jours, sensibilisation de la caisse d'assurance maladie pour les abus (puisque l'on peut repérer les abuseurs) et une étude pour les patients âgés. Ce sera à discuter en interne si l'on demande à la fois une étude d'utilisation et peut-être même une étude d'efficacité / sécurité avec un comparateur et un groupe placebo ; mais ça, c'est encore en discussion. Si la commission se prononce pour un rapport bénéfice / risque défavorable, à ce moment-là, il y aura un arbitrage au niveau européen.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste pour ajouter quelque chose aux propos de Catherine. Si jamais vous reteniez un rapport bénéfice / risque favorable avec une mise en place des mesures de minimisation, on a prévu de refaire, un an après la mise en place des mesures de minimisation, une nouvelle évaluation de ce produit et, en particulier, des phénomènes d'abus et de dépendance.

M. BELEGAUD : Est-ce que la pharmacologie, la pharmacodynamie de ce produit est parfaitement bien cadrée ? Est-ce que l'on sait exactement comment ça marche ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non, mais avec les antidépresseurs, c'est toujours difficile de savoir exactement le mécanisme d'action. Mais non, on ne connaît pas le mécanisme d'action de ce médicament. La firme nous dit que ça augmente la recapture de la sérotonine au lieu de l'inhiber, au contraire des autres produits. C'est un petit peu un mystère.

M. LIEVRE : A propos de la proposition 1. A quoi ça rime de limiter la prescription à 28 jours pour un antidépresseur, alors que l'on sait pertinemment qu'il faut des prescriptions d'au moins 6 mois pour éviter les rechutes ?

Evaluateur de l'Afssaps : Pour répondre sur cette question-là : c'est la prescription qui est limitée à 28 jours, ce n'est pas le traitement. C'est la validité de l'ordonnance.

M. CARON : Il ne s'agit pas de renouveler, bien sûr, l'ordonnance ?

Evaluateur de l'Afssaps : On peut, bien sûr, renouveler la prescription mais le patient doit revoir le médecin à chaque fois au bout de 28 jours pour refaire une ordonnance.

M. VITTECOQ : Pour répondre aux questions : comme tout à l'heure nous sommes des experts. On répond à une question précise. La question précise est : considérez-vous le rapport bénéfice / risque favorable ou défavorable ? L'agence dit : « si vous considérez le rapport bénéfice / risque favorable, nous envisagerons, éventuellement, tel point, tel point, tel point ». Ce qui est discutable après, ça peut être 28 jours, 56 jours ou c'est autre chose. Ce que l'on nous demande, c'est : le rapport bénéfice / risque, est-il favorable ou défavorable ? C'est ça l'objet du débat à l'heure actuelle.

M. ROUVEIX : Juste une remarque brève. On a vu que c'était à 90 % prescrit par les généralistes. Pour se faire une idée, on aimerait savoir quelle est la position des psychiatres vis-à-vis de l'utilisation de ce produit ? Je sais, par expérience, qu'elle n'est pas du tout positive. Donc, on aimerait savoir comment ils le placent.

Evaluateur de l'Afssaps : Vous avez vu qu'il y a quand même un certain nombre de psychiatres qui le prescrivent. C'est vrai que dans le groupe de travail (mais qui ne représente donc pas la majorité des psychiatres en France), ce produit est très peu utilisé si ce n'est pas du tout puisque lors d'épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères, ce n'est pas ce produit que l'on va choisir. D'un autre côté, les psychiatres reconnaissent que c'est un produit qui est bien toléré chez le patient âgé et qu'il a un effet - disons - anxiodépresseur, c'est-à-dire, un petit peu stimulant et en même temps anxiolytique. Donc, chez les personnes âgées... C'est l'intérêt de ce produit. En effet, dans les situations de dépression grave, ce n'est pas la tianeptine qui sera utilisée.

M. VITTECOQ : On va peut-être demander à M. LIARD ce qu'il pense, en tant que médecin généraliste, sur la place du Stablon.

M. LIARD : En tout cas, je crois que c'est à peu près le chiffre des antidépresseurs en général. Des médecins généralistes prescrivent la majorité des traitements antidépresseurs, et de loin ! D'où le même

ordre. Je ne crois pas qu'il y ait de surprescription, par des généralistes, du Stablon par rapport aux autres classes thérapeutiques. C'est un médicament qui est employé. Les médecins généralistes traitent la plupart des problèmes dépressifs.

M. ROUVEIX : La question n'était pas tout à fait celle-là. C'est chez les psychiatres, parce qu'il nous est dit : « les psychiatres ne l'utilisent pas » ou « très peu ».

M. LIARD : Si.

Evaluateur de l'Afssaps : Non. Il y a 20% d'utilisation par les psychiatres. Donc, il y a 80% d'utilisation par les médecins généralistes. Etant donné le nombre limité de psychiatres et la difficulté d'accès à la psychiatrie actuellement, je pense que ça peut, tout à fait, se comprendre. Effectivement, la majorité des antidépresseurs sont prescrits par des médecins généralistes. D'autre part, comme on l'a vu, tout à l'heure, il y a une utilisation importante de cette molécule chez les personnes âgées qui, en majorité, sont suivies par des médecins généralistes.

M. VITTECOQ : 80/20, c'est à peu près la répartition du marché des antidépresseurs, non ?

Evaluateur de l'Afssaps : Dans la présentation qui vous a été faite, on vous a montré que c'était plutôt 7%.

Evaluateur de l'Afssaps : D'après les données de l'assurance maladie.

Evaluateur de l'Afssaps : Les prescriptions, c'est 80/20.

M. VITTECOQ : On a compris que les experts psychiatres du groupe de travail qui ne reflètent pas forcément la psychiatrie globale étaient mitigés ; nos généralistes pensent quoi dans l'exercice quotidien ?

M. LIARD : Je voudrais reprendre encore une fois ça. Ces chiffres-là, il faut les interpréter avec... C'est difficile de les interpréter. Il ne faut pas confondre le nombre global de prescriptions des traitements chroniques comme ça et qui a initié, éventuellement, le traitement. C'est-à-dire que les médecins généralistes renouvellent aussi des traitements initiés par des psychiatres. Il est très fréquent (en matière de suivi psychiatrique par exemple) que des psychiatres conseillent des traitements ou laissent la partie pharmacologique aux médecins généralistes parce qu'ils prennent uniquement la partie psychothérapique en charge. Donc, le fait de retrouver une majorité de prescriptions de médecins généralistes est le cas de la plupart des antidépresseurs, ne signifie pas pour autant que ce soient les initiateurs des traitements. C'est une remarque simplement, comme ça.

En ce qui concerne ce traitement-là, je ne représente pas ici l'ensemble des médecins généralistes, je ne suis pas prescripteur de ce traitement-là pour diverses raisons, en particulier parce que j'évite de prescrire les médicaments dont j'ignore complètement le mécanisme d'action. Ça me gêne un petit peu de ne pas comprendre comment ça marche, surtout quand ils sont assez éloignés des autres médicaments de cette même classe thérapeutique. C'est notre position personnelle mais elle ne représente que la mienne. Je sais que c'est relativement prescrit ; est-ce que c'est utile ? Je n'en sais rien du tout.

M. REVEILLAUD : J'ai une position peut-être un petit peu différente. Il se trouve que ce médicament marche un petit peu, mais justement, il est faiblement efficace et c'est pour ça qu'on l'utilise. On sait très bien que l'on ne va pas l'utiliser chez des patients qui nécessiteraient des antidépresseurs beaucoup plus importants. Il nous a été présenté au départ – et on en a vanté les qualités – par le laboratoire pour les patients qui étaient en sevrage d'alcool et pour les personnes âgées. On a une forte demande aussi de la famille des personnes âgées en institution qui nous demandent : « faites quelque chose ! Notre grand-mère s'enfonce un petit peu. Elle glisse. Faites quelque chose, elle déprime complètement ». On est bien content d'avoir un produit qui, justement, n'est pas très efficace, qui... On donne quelque chose. Mais là où je vois aussi que c'est très prescripteur dépendant... Nous savons très bien, nous aussi, dire qu'au-delà d'un certain délai, on peut très bien arrêter le produit. On le fait spontanément, que ce soit 28 jours ou pas 28 jours.

J'en fais un produit qui satisfait un petit peu tout le monde : qui n'est pas très efficace, qui agit sur l'anxiété, c'est vrai, modérément sur la dépression. Curieusement, les patients (certains patients chez qui ça marche bien) le réclament et en redemandent.

M. VITTECOQ : Il marche (parce qu'il est un peu toxicomanogène quand même). C'est cela non ? C'est ça le truc.

M. DOUCET : J'entends des réactions, dans la salle, à la remarque de M. REVEILLAUD. Je vais essayer d'aller un peu à son secours même si je ne suis pas médecin généraliste.

Par rapport à la gériatrie : globalement – je ne suis pas prescripteur, justement pour les raisons qui ont été énoncées par rapport au mécanisme ou autre – il a la réputation, tout comme la miansérine : « bon, il n'est pas méchant » - je ne défends pas la position, je traduis ce qui se passe - « il peut peut-être un petit peu

marcher, donc, on va le prescrire ». Je crois que c'est l'état d'esprit de beaucoup de prescripteurs, notamment en gériatrie.

Mis à part cela, pour le gériatrique, il faudrait élever... Parce que : « plus de 65 ans », je pense que la barre est un peu basse. Quoi qu'il en soit, il a cette réputation qui a été donnée avec l'aide du laboratoire qui a fait passer ça en disant : « c'est un petit antidépresseur. »

Je ne suis pas là pour défendre ce produit. Je pense que quand il y a une dépression, il faut la traiter. Mais si l'on s'intéresse au bénéfice / risque du Stablon, notamment en gériatrie, je voudrais bien que l'on s'intéresse aussi au bénéfice / risque des autres antidépresseurs en gériatrie parce que l'on n'a pas tellement de preuves. On a peut-être des preuves mécanistiques, mais on n'a pas de preuve d'essai thérapeutique toujours bien concluant sur les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine). par rapport à l'âge.

Ce qui me fait réfléchir par rapport à la démarche actuelle (j'ai reçu de nouveau une lettre pour la publicité du Seresta et du Temesta puisqu'il y a l'arrêt des anxiolytiques ; je l'ai apportée avec moi), c'est que l'on se retrouve dans la même situation. C'est que ça ne repose... Il faudrait peut-être que le bénéfice / risque soit revu pour les classes d'antidépresseurs, de façon à éviter qu'il y ait des reports de prescription parce qu'à tous les coups... et toujours pareil : est-ce qu'il y aura une information du public ? Est-ce que l'on va informer les familles des personnes âgées en leur disant : « arrêtez de demander qu'il y ait un antidépresseur parce qu'après tout, vous avez une personne âgée qui est en institution, qui est démente ». Est-ce que l'on a prouvé que donner un antidépresseur à quelqu'un qui a une démence évoluée permet de lui éviter de pleurer ou de crier ? Ça n'a jamais été prouvé. J'aimerais bien qu'il y ait une réflexion un peu plus large là-dessus. Je ne défends pas le produit, mais je pense que l'on est vraiment dans une situation de manque d'information.

M. BERGMANN : L'intérêt des antidépresseurs dans la démence : il y a eu un papier dans Lancet, il y a deux mois, qui a clairement dit que ça ne sert à rien. Donc, ça y est, on sait. Quant à penser qu'il risque d'y avoir des reports de prescription, tant mieux. Bien sûr qu'il y en aura, mais je préfère qu'il y en ait vers un produit IRS (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine) dont on connaît le mécanisme, dont la preuve de l'efficacité est mieux établie, dont le rapport bénéfice / risque est mieux connu, qu'un produit que l'on connaît mal, dont l'efficacité est douteuse, dont le nom, Stablon, permet la stabilité (ce n'est pas par hasard, s'il est vendu comme ça). C'est un petit peu calmant, un petit peu psychostimulant. Les malades le réclament, c'est normal puisqu'il induit une dépendance comme on l'a bien vu.

Tout cela nous rappelle une histoire connue qui est celle du Survector. C'est le petit frère du Survector avec les mêmes effets indésirables d'acnés pustuleuses gravissimes chez les gens qui en prennent énormément. On est dans ce petit monde-là. Si j'essaie de me faire le gardien d'une histoire que je ne partage pas, (mais qui est une histoire récente de la mesure du bénéfice / risque à partir d'une politique qui n'est toujours pas définie) nous avons un médicament dont le bénéfice est inconnu, douteux, foireux et un profil de risque qui est sensiblement moins bon que celui des autres médicaments ayant la même indication. Pour moi, l'affaire est entendue.

M. DOUCET : Je suis d'accord mais je dis, à ce moment là, – et ça rejoint ce que vous dites sur la politique du bénéfice / risque – allons plus loin ! Plutôt que de prendre par petit bout, à droite à gauche, en fonction d'un signal, allons plus loin ! Qu'il y ait au moins, à ce moment-là, une démarche, que l'on redéfinisse le bénéfice / risque des antidépresseurs d'une manière générale, par exemple, notamment chez les personnes âgées puisque ce sont des grands consommateurs.

J'aimerais bien qu'à l'issue de ce vote, quel qu'il soit, on aille plus loin. Encore une fois – je le réclame, je l'ai dit tout à l'heure – il faut une information de la population. Récemment, on a appris (moi j'ai appris) que les antibiotiques, ça y est, c'était reparti au niveau français. Les psychotropes, les français continuent (même si ça a diminué sur le type de...) globalement, d'être des grands consommateurs. Il faut qu'il y ait, sur le plan de la santé publique, une forte information vis-à-vis de la population. J'attends des mesures du ministère, de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé). Il en faut. On le dit à chaque fois.

M. CARON : Deux points. D'abord, ces précautions oratoires concernant l'efficacité. « Faiblement efficace » : j'avoue que je ne comprends pas très bien. Un médicament est ou n'est pas efficace. Le SMR (Service Médical Rendu) de ce produit a été jugé comme important par la commission de la transparence. Le groupe de travail nous parle de molécules faiblement efficaces. Pour moi, ce médicament a une certaine efficacité et est utilisé, effectivement, chez le sujet âgé avec (on nous l'a dit) une réputation de bonne tolérance.

Bonne tolérance, que faut-il entendre par là ? Tout compte fait, si vous prenez la pharmacovigilance de ce produit en France, c'est : 426 effets indésirables graves sur 22 ans. C'est un taux d'incidence de notification de 11 effets indésirables graves pour 100 000 patients / année. Ce n'est tout de même pas un bilan

catastrophique à ce niveau-là. Je suis tout à fait d'accord avec vous : le problème des dépendances nécessite certainement que l'on réfléchisse au rapport bénéfice / risque de ce produit et justifie une surveillance et un suivi tout à fait clairs et rapprochés de cette molécule.

Je crois que la décision de la commission nationale de pharmacovigilance a été raisonnable. Tout compte fait, ce produit, si l'on le regarde sous l'angle de la pharmacovigilance, demande une modification de l'information avec signalement d'effets indésirables qui ne sont pas présents et qui nécessitent, bien entendu une modification des informations en pharmacovigilance. Le problème posé par la tianeptine et en fait lié aux pharmacodépendances qu'elle entraîne, et la commission nationale de pharmacovigilance ne s'est pas prononcée sur ces données, tout en estimant et en précisant (à l'unanimité) que ces données justifiaient une réévaluation du bénéfice / risque du produit.

M. VITTECOQ : C'est très clair. On voit le produit aujourd'hui parce qu'il y a le problème de l'addiction. C'est tout.

Evaluateur de l'Afssaps : Je voulais juste rappeler que l'entrée du produit dans la procédure de réévaluation du bénéfice / risque est bien un signal qui vient de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Il porte sur des cas d'abus et de pharmacodépendance qui ne concernent pas la totalité de la population traitée par Stablon puisque l'on a vu que la durée moyenne de traitement est de huit mois donc, elle est très proche de ce qui est attendu dans le traitement de la dépression modérée. Ces cas d'abus et de dépendance, qui sont parfois spectaculaires, sont quand même limités puisque la commission les a évalués à un cas pour mille et que, même dans les cas d'abus et de dépendance, le profil de sécurité du produit reste étonnamment bon.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste aussi une précision par rapport à l'amineptine puisqu'il est fait allusion à l'amineptine. Effectivement, concernant les effets secondaires et le potentiel d'abus et de dépendance, c'est vraiment sans commune mesure avec ce qui s'est passé avec l'amineptine, clairement. En termes de potentiel d'abus, on n'a pas du tout le même nombre de cas ; on n'a pas la même gravité et en termes d'effet secondaire également.

Mme PETITPAIN : Je voulais aussi revenir sur la similitude avec l'amineptine. C'est vrai que sur le plan chimique, elles sont quand même très voisines. Sur le plan des effets indésirables par contre, avec la tianeptine, nous n'avons pas retrouvé de cas d'acné gravissime comme on en avait eu avec le Survector. L'hépatotoxicité, même si elle existe, paraît nettement moindre.

Je voulais juste revenir – je ne sais pas si ça a été discuté mais – sur le fait que clairement, la tianeptine ne se métabolise pas en amineptine ; que par contre, elle utilise les mêmes voies métaboliques qui sont les voies de la bêta-oxydation, avec des mécanismes qui peuvent être similaires. Mais l'un ne se métabolise pas dans l'autre.

M. ROUVEIX : Est-ce qu'il n'y a pas un risque de faire un peu de publicité auprès des toxicomanes qui ne connaissent pas encore le mésusage possible ? C'est-à-dire, est-ce que ces mesures-là ne risquent pas d'accentuer un petit peu le mésusage ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est toujours le même problème. Quand on propose une mesure sur un médicament, on a l'impression de faire un focus et d'inciter à la consommation de ce médicament. Par contre, ce qu'il faut bien dire par rapport à la tianeptine et au Stablon, c'est que par rapport au profil de détournement, on n'est pas dans notre cadre habituel de population qui détourne les médicaments. Là, clairement, on a une population plus âgée. C'est n'est pas la population habituelle de surconsommateurs et de toxicomanes qui consomment la tianeptine.

Par contre, juste pour préciser, on a bien vu que dans les pays de l'Est, effectivement, il y avait une consommation par voie intraveineuse du Stablon justement chez des patients qui recherchaient des effets similaires à l'héroïne. On sait bien que dans les pays de l'Est, les toxicomanes utilisent à peu près tout ce qui leur tombe sous la main avec des consommations par voie intraveineuse préférentielle et des consommations extrêmes. Ce n'est pas le cas en France. Dans les pays de l'Est, l'encadrement de la prescription n'est absolument pas fait. Il y a une déviation très importante, très vite.

Evaluateur de l'Afssaps : Je voulais juste préciser qu'en effet, chez les sujets âgés, on n'a pas beaucoup d'études avec les autres médicaments. Maintenant, on le demande systématiquement dans les nouveaux dossiers mais dans le passé... Là, on a quand même une étude, avec ce produit chez les patients âgés, qu'il faudrait peut-être confirmer.

M. BAUMELOU : Ce qui m'a intéressé, c'est le cas d'hyponatrémie. Il faut savoir que dans la population âgée, la première cause d'hyponatrémie aux urgences hospitalières, ce sont les traitements par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

M. DOUCET : Non. Diurétiques.

M. BAUMELOU : Non. Je ne suis pas sûr. Je suis prêt à travailler avec vous sur ce point. On reviendra devant la commission.

M. BERGMANN : Ce ne sont pas les mêmes mécanismes. Cette discussion me perturbe parce que, finalement, c'est un stimulateur de la recapture qui a les mêmes effets indésirables qu'un inhibiteur de la recapture : l'hyponatrémie. La discussion que j'entends, entre Stablon et Survector, me rappelle étrangement une discussion que l'on a eue entre Isoméride et Médiator. Exactement le même truc : « c'est pareil, mais ce n'est pas vraiment pareil, mais c'est un peu pareil, mais ça agit sur les mêmes voies, mais ce n'est pas chimiquement très différent, mais ça ne se métabolise pas par la même voie ». N'oubliez pas de qui l'on cause. L'acné, même si elle est mille fois moindre avec ce produit qu'avec le Survector, on ne l'a jamais décrit avec les IRS. Or, elle figure dans le RCP de Stablon. C'était un des problèmes du Survector.

Je suis sûr que j'ai tort parce que je n'ai jamais rien compris aux voies métaboliques. Mais peut-être, quand même, que j'ai un peu raison. Donc, même si ce n'est pas pareil, c'est peut-être un peu pareil quand même !!!

M. ARMENGAUD : Juste une question un peu naïve en disant : mais est-ce que la dépendance n'est pas aussi un événement indésirable grave comme l'acné de la peau ? Donc, la dépendance me semble être à considérer comme un événement indésirable grave. Il n'est pas que viscéral.

Evaluateur de l'Afssaps : Bien entendu, en France, quand on évalue le profil bénéfique / risque d'un produit, on prend toujours en compte les cas de mésusage, d'abus et de dépendance. Simplement pour vous rappeler que ce n'est pas le cas au niveau européen. Dans le cadre de la réévaluation d'un bénéfique / risque d'un produit, si nous allons au niveau européen et si nous demandons un arbitrage, nous y allons avec le seul profil de sécurité de ce produit en pharmacovigilance. Nous ne pourrions pas argumenter sur les questions d'abus et de dépendance parce que, pour le moment, ce n'est pas pris en compte. Ça ne pourra être pris en compte que dans les mois à venir. Je voulais le rappeler.

Bien entendu, on partage tout à fait votre point de vue sur le fait que c'est un effet indésirable grave. C'est pour ça que la commission de pharmacovigilance a souhaité appuyer la demande de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes.

M. ROUVEIX : Je voulais simplement dire, comme M. BERGMANN, que ça me rappelle étrangement l'histoire du Médiator. Il y a beaucoup d'analogies mais là, d'après ce que je viens d'entendre... Dans quel pays de l'Europe il est ? Si j'ai bien compris, il est surtout dans les pays de l'Est (puisque la force de Servier, ce sont les pays de l'Est) ?

Evaluateur de l'Afssaps : Dans les pays de l'Union européenne, ce sont surtout les pays de l'Est. Le Portugal depuis très longtemps, et l'Allemagne dans lequel il vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

M. ROUVEIX : C'est-à-dire que l'on ne connaît pas le profil de tolérance de ce produit.

Evaluateur de l'Afssaps : 66% des patients traités par Stablon sont français.

Evaluateur de l'Afssaps : Autrement, pour citer les pays, il y a donc : la Tchéquie, la Hongrie, la Pologne, la Slovaquie, la Bulgarie, le Portugal, la Grèce, la Roumaine, l'Allemagne, Malte et puis, les petits pays du Nord (Lituanie.).

M. REVEILLAUD : Je suis tout à fait d'accord avec M. DOUCET pour dire qu'il faut réévaluer un petit peu ces produits chez la personne âgée. Je ne défends pas le Stablon mais quand je vois le problème avec le Valdoxan (les problèmes hépatiques), les problèmes aussi de QT long avec le Citalopram, s'il y a des reports de ce produit-là vers d'autres plus graves, on se pose des questions.

M. VITTECOQ : Voilà la question : considérez-vous que le rapport bénéfique / risque soit favorable ? Considérez-vous qu'il soit défavorable ?

Il y a juste un point, pour la direction de l'agence. Je rajouterai dans les propositions ultérieures (si jamais le rapport bénéfique / risque est favorable) : étude pour les patients âgés dans un délai de deux ans, parce que l'on s'est tellement fait balader avec le benfluorex (Le produit dont on parlait tout à l'heure et dont on ne va pas dire le nom). On devait faire une étude qui n'a commencé que trois ou quatre ans après, dont on a eu le résultat. Si l'on dit qu'il y a une étude chez les patients âgés, il y a un calendrier qui est très clair quand même.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est ce que j'avais précisé tout à l'heure. C'est-à-dire que pour les mesures de minimisation, bien entendu, on doit les prendre le plus rapidement possible et faire une réévaluation un an après, pour s'assurer qu'effectivement, elles ont une efficacité. Pour l'étude, vous savez que la loi sur le

médicament nous a donné une nouvelle arme en la matière. Quand on demande une étude, on a désormais des possibilités de contrainte pour les faire faire dans les temps impartis. On est tout à fait d'accord pour rajouter le délai de deux ans que vous évoquez.

M. DOUCET : S'il y a une étude chez la personne âgée, il faut effectivement regarder les effets indésirables, mais il faut aussi regarder le manque d'efficacité parce que ça pourrait être aussi un argument. Si l'on prouve qu'il y a des suicides, ça peut aller loin comme étude. Mais c'est le côté manque d'efficacité qui peut aussi poser problème.

M. VITTECOQ : Je suis assez convaincu qu'en tant qu'expert, on prendra votre avis à ce moment-là sur le type d'étude...

M. DOUCET : Mais je ne suis pas psychiatre.

M. VITTECOQ : Dans le domaine de la gériatrie.

Bénéfice / risque favorable ou défavorable ?

Je vous dirai après le... Il ne faut pas que ça influence. Si, on peut le dire en procédant au vote. Ça ne va pas influencer.

Nous répondons à la question, l'agence fera ce qu'elle veut de notre décision. J'imagine qu'elle va tenir compte de tout ce qui a été dit. J'insiste particulièrement sur l'étude à deux ans parce que pour moi, c'est le truc le plus capital.

Si j'ai bien compris, il y avait un petit espace de prescription chez les gens âgés parce que l'on ne sait pas trop exactement comment le situer. C'est là-dessus qu'il faut travailler.

M. DOUCET : Les mesures, ça faisait partie du pack !

M. VITTECOQ : Ça a été présenté. Considérez-vous rapport bénéfice / risque favorable ? On a répondu favorable. L'agence avait dit : « si vous considérez le rapport bénéfice / risque favorable, nous pensons que nous allons demander ceci, ceci, cela ». Quelqu'un a évoqué 28 jours, ce n'est pas assez. On faisait peut-être 56 jours ou 72 jours, peu importe. L'agence décidera ce qu'elle veut faire. Elle a notre jugement et elle décide. C'est clair. C'est tranché.

Pour le Stablon : 15 favorables, 7 défavorables, 1 abstention.

▪ **Médicaments nutrition hépato-gastro-entérologie**

M. DE KORWIN : En gastro-entérologie, nous avons d'abord nicotinamide Renaudin. C'est une nouvelle demande pour un produit qui a un usage médical bien établi. La revendication, c'est la carence en vitamine PP (c'est la vitamine B3) dont le déficit entraîne la pellagre, avec une supplémentation vitaminique chez les patients sous alimentation parentérale.

Les posologies revendiquées et les indications sont finalement les mêmes qu'une spécialité que l'on connaît déjà, qui est la vitamine PP Aguetant injectable. Le dossier comporte essentiellement un dossier bibliographique sur la base d'un usage médical bien établi, qui porte essentiellement chez l'animal et quelques études chez l'homme. Il comporte également des faiblesses concernant la confusion entre nicotinamide et l'acide nicotinique qui n'ont pas les mêmes voies métaboliques et pas les mêmes effets secondaires et qui aboutissent, dans l'organisme, à la production de NAD (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) et de NADP (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate) qui sont des coenzymes actifs et indispensables... Avec la notion que l'organisme peut synthétiser une nicotinamide à partir du tryptophane.

Il y a de la vitamine PP dans les solutions polyvitaminiques que l'on donne en nutrition parentérale, mais il y a aussi une justification pour un apport unique de vitamine PP dans les cas de carence avérée. C'est le cas, particulièrement, du patient alcoolique carencé en situation de delirium tremens, de trouble nutritionnel ou de cirrhose décompensée.

Il n'y a aucune étude originale. Il y a un certain nombre de problèmes concernant la sécurité avec cette confusion entre nicotinamide et acide nicotinique. Pour l'acide nicotinique, il est tout à fait clair qu'il y a un risque hépatique, un risque de surdosage et de complication. Donc, il est demandé une mesure d'instructions pour étayer cette différence de toxicité.

Egalement, c'est revendiqué essentiellement chez l'adulte mais, en 4.2, pas d'usage chez l'enfant. On demande à qu'il y ait aussi un complément d'informations sur les données d'efficacité et de sécurité chez l'enfant.

Il y a également une demande de la cellule préclinique avec une proposition de libellé, que vous avez à la page 268, du fait de l'insuffisance des données fournies par la firme. Donc, c'est un libellé proposé au niveau de la toxicologie, et en particulier concernant la grossesse, avec une reformulation, sachant qu'il n'y a eu aucun effet tératogène du nicotinamide dans les espèces animales.

Par ailleurs, il est demandé de préciser dans le RCP ce qui se passe quand on le prescrit de façon concomitante avec des vitamines liposolubles. Dans les solutés polyvitaminiques, la quantité de vitamine PP est celle qui correspond à un besoin physiologique. Là, pour le produit injectable isolé, c'est essentiellement dans les carences.

M. VITTECOQ : Commentaires ? OK. Merci bien.

M. DE KORWIN : Salazopyrine 500mg, comprimé enrobé gastrorésistant. Là, il s'agit de demande de modification des 4.6 et 4.8 du RCP. Salazopyrine est utilisé dans les RCH (RectoColite Hémorragique) et un peu moins dans la maladie de Crohn. C'est un produit que nous voudrions voir réévaluer dans son bénéfice / risque dans les MICI (Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale). C'est en cours.

C'est aussi utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, éventuellement, en association lorsqu'il y a des patients qui présentent des MICI et également des spondylarthropathies ou une Polyarthrite Rhumatoïde (PR).

Il y a eu un avis du CRPV (Centre Régional de PharmacoVigilance) de Rouen et également du groupe grossesse sur un certain nombre de points, avec des demandes de correction concernant, notamment, les infections du système immunitaire, la réaction d'hypersensibilité (non pas de syndrome parce que ça inclut des réactions) et des syndromes comme le Drug Rash with Eosinophilia And Systemic Symptoms (DRESS). Il y a également de demandes de modification par rapport aux troubles gastriques. Il y a déjà des troubles gastriques signalés sous forme de douleurs abdominales, nausées et dyspepsie. Puis, un avis favorable pour les autres propositions. Donc, ça ne pose pas trop de problèmes mais on peut en discuter si vous le souhaitez.

M. VITTECOQ : C'est approuvé.

▪ Médicaments en rhumatologie et antalgie

Evaluateur de l'Afssaps : Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) que vous voyez, qui sont inscrits à l'ordre du jour aujourd'hui, sont les derniers qui restent du rectificatif de classe AINS qui a été commencé en 2007. Nous avons commencé par les plus gros principes actifs (ibuprofène, diclofénac). C'est une modification des RCP et des notices pour remettre au goût du jour tous les éléments sur le risque gastro-intestinal cutané et cardiovasculaire suite aux recommandations européennes qui ont eu lieu en 2005 et 2006. Ce ne sont pas des nouveaux libellés.

M. BERGMANN : En lisant cela, je me suis posé une question concernant les formes suppositoires parce que l'on connaît - c'est dommage que M. BIGARD ne soit pas là, c'est un de ses sujets favoris – une toxicité spécifique locale des AINS en suppositoire. En revoyant tous ces produits et en voyant les différentes formes (dans l'Indocid par exemple), que pourrait-on faire ? Ne faut-il pas arrêter les formes suppositoires d'AINS qui ont une toxicité sur la muqueuse rectale, particulièrement spécifique ? C'est en lisant le dossier, les 200 pages correspondantes, que je me suis posé cette question.

Evaluateur de l'Afssaps : La forme suppositoire n'était pas spécifique aux recommandations européennes. Ils s'étaient, eux, intéressés plutôt aux formes orales. Cependant, ils avaient ensuite décliné ça pour les suppositoires, mais il n'y a pas eu de recherche véritable sur la toxicité spécifique liée à la forme galénique suppositoire.

M. DE KORWIN : En allant dans le sens de M. BERGMANN, il faudrait rappeler que ce n'est pas parce qu'il est donné par voie rectale qu'il n'y a pas une toxicité gastrique par diffusion et qu'en plus, il s'ajoute la toxicité locale.

M. MASSON : Quelques commentaires. Dans les textes que l'on a eus, il a été écrit que l'on avait donné un avis favorable aujourd'hui. Donc, c'est peut-être un peu précoce puisque l'on reçoit un texte en disant que tout a été accepté le 2 février, en commission d'AMM. C'est un petit peu maladroit sur la façon de présenter les choses. Par ailleurs, maintenant, ces différents AINS ont été réévalués et différents noms sont apparus. Les mêmes textes, les mêmes phrases sont utilisés. Par contre (on en a parlé à la dernière commission d'AMM) le risque vasculaire maintenant est tout à fait différent. Ce qui avait été adopté au CHMP en 2005 ne sera plus valable dans quelques semaines puisqu'il y a une réévaluation sur le plan de la toxicité

vasculaire des AINS et notamment, après infarctus. Il y a une grande question qui se pose. Là, dans les textes, il est indiqué que la toxicité est fonction de la dose et de la durée (la durée prolongée des traitements). Mais maintenant, on sait que cette durée prolongée n'est plus valable puisqu'il y a une toxicité possible après infarctus, après une semaine de reprise d'un AINS ou après quinze jours selon l'enquête danoise qui est publiée depuis maintenant quelques mois, en 2011. C'est gênant d'adopter des textes comme ceux-ci, avec les années qui ont passé, où les changements se font. Je trouve qu'il y a un bémol à apporter pour certaines expressions dans l'ensemble des textes qui sont donnés.

M. VITTECOQ : C'est-à-dire que dans la procédure européenne, avec ses différentes variations, c'est comme les vagues au bord de l'océan. Il y a une vague et après, encore une autre vague. Donc, si vous voulez arrêter la vague... Si l'on attend ce que vous dites sur le risque vasculaire, ça nous met dans un calendrier qui va nous reporter à 6 mois, à peu près, non ? Je me trompe ? A vrai dire, on applique quelque chose d'euro péen là ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est ce que j'allais dire. Là, on finit ce que l'on a commencé en 2007. Je suis désolé, M. MASSON. Effectivement, ça a pris du temps, mais nous le faisons avec les moyens que nous avons.

Il y a une autre recommandation sur le plan cardiovasculaire qui a été faite par le CHMP, pharmacovigilance work, qui est tombée au mois de janvier, qui ne remet pas en cause les libellés pour les AINS qui avaient été adoptés en 2006. Je pense qu'ils ont eu vent de l'étude danoise. Ils ont juste modifié un petit peu pour le kétoprofène (puisque'il y avait quelque chose qui apparaissait) mais c'est tout.

On est quand même assujettis à ce qui se fait au niveau européen. Si l'on veut lancer un rectificatif de classe AINS au niveau national, sur la base d'une étude d'une publication qui a été faite par les danois, pourquoi pas. Je vous rappelle que l'on a quand même mis cinq ans pour faire un rectificatif de classe sur 700 spécialités, puisque ce sont quand même 700 spécialités qui sont concernés.

M. MASSON : Mais dans le fonctionnement de notre commission, on a l'impression qu'il y a des choses qui passent comme cela, en douce. C'est signé, c'est acté, donc, c'est validé. En fait, on est quand même obligé de faire face aux modifications de la médecine basées sur les preuves.

M. VITTECOQ : Vous parlez pour l'infarctus ? Pour les aspects cardiovasculaires, ça, c'est autre chose.

Evaluateur de l'Afssaps : L'harmonisation des textes : ce sont, en effet, des textes européens qui apparaissent dans tous les RCP. Ils ont, en effet, déjà été déjà approuvés. Là, on fait passer ces molécules pour information à la commission d'AMM.

Les effets vasculaires de ces produits : actuellement, il y a un arbitrage européen par rapport aux effets vasculaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens. La conclusion (qui va être finalisée au mois de février) est que le seul médicament pour lequel on apportera une modification sera le diclofénac qui, en effet, présente probablement un risque vasculaire un petit peu plus important. Voilà où on en est actuellement mais...

M. MASSON : Le diclofénac oui, mais d'autres aussi. Il y en a un seul - que je ne citerai pas ici - qui n'a pas d'augmentation de risque vasculaire (à une époque, on pensait que c'était une diminution). On est en plein dans la discussion de tout à l'heure, sur les avis que l'on peut avoir et qui sont peut-être différents d'avis européens. Les avis européens, de toute façon, on ne les a pas encore de façon écrite. On est bien obligé, quand même, d'exprimer ce que l'on pense par rapport aux études publiées.

Evaluateur de l'Afssaps : Je propose que l'on fasse une présentation sur les conclusions du CHMP à la prochaine commission d'AMM qui prenne en compte les publications.

Evaluateur de l'Afssaps : Excusez-moi mais la présentation a été faite il y a deux ans, en commission d'AMM, quand on a passé diclofénac et kétoprofène. On peut faire une nouvelle présentation des nouvelles conclusions. Pour l'instant, elles suivent leurs cours. Il y a un calendrier qui est prévu. Comme l'a dit notre président, c'est par vague. Les nouvelles recommandations, en tout cas sur le cardiovasculaire, vont être implémentées suite à des variations de type 2 qui ne sont pas encore déposées par les laboratoires. Ça va suivre son cours.

M. VITTECOQ : On est à un virage de notre culture, dans le médicament, pour les plus anciens qui ont connu l'ancien système. Puis, il y a le système actuel de l'Europe. Les nouveaux formatages de l'agence vont être obligés de tenir compte du formatage de l'Europe. La discussion que l'on a là va exactement dans la première discussion que l'on a eue ce matin. C'est ce que j'entends. Ce sont des évaluateurs internes qui font leur boulot pour aboutir à ça. Cela fait je ne sais combien de temps de travail. C'est une réalité avec le calendrier de l'Afssaps, l'Europe.

Par ailleurs, il y a les experts avec leurs états d'âme à un moment. C'est pour cela que je dis qu'il faut que l'on arrive à trouver un espace... Quand un groupe de travail, tout d'un coup, se sent mal à l'aise par rapport à une décision européenne, que l'on ait une discussion là-dessus à ce moment-là ; spécifiquement sur la question qui est posée, qui peut amener à faire des recommandations spécifiques à la France, éventuellement, ou de gérer les choses. Ceci étant, là, on nous demande de faire un truc. On n'en a même pas de besoin d'ailleurs. Le débat que l'on a là, sur les AINS, c'est l'application de quelque chose qui a été décidé à l'Europe. Donc, on nous informe. Voudriez-vous voter ? On voterait d'ailleurs contre, ça n'aurait aucun poids. Ce n'est plus cet espace de discussion que l'on doit avoir.

M. BAUMELOU : Vous nous avez fait l'amitié et l'honneur de nous demander notre avis. Je pense, en effet, que le niveau de la discussion est le bon. C'était celui de ce matin, en ce sens que... ou il n'y a plus d'expertise externe, ce qui est tout à fait possible. S'il y a une expertise externe, le point, le pivot, c'est comment nous nous situons vis-à-vis de l'Europe ? Comment nous intégrons ses décisions ? Je pense qu'il est essentiellement là. C'est le point fondamental d'une éventuelle intervention d'une expertise externe.

Sur les dossiers internes, j'aurais tendance à dire : « ça nous met mal à l'aise » ; c'est la seule chose, le seul point de notre intervention, c'est d'être mal à l'aise.

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

Evaluateur de l'Afssaps : Ropinrole, c'était un générique dans la maladie de Parkinson.

- **Médicaments anti-infectieux**

M. VITTECOQ : Ce sont deux vaccins, c'est ça ?

Evaluateur de l'Afssaps : Pour moi, ils étaient reportés.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, les deux vaccins ont été reportés.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a juste Granudoxy.

M. VITTECOQ : Granudoxy, c'est pour faire apparaître l'hypertension intracrânienne, c'est ça ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, c'est tout.

M. VITTECOQ : Je pense qu'il n'y a pas de difficulté, sauf que je trouve que c'est assez caricatural ; c'est la notice.

Deux choses : dans le RCP, on explique l'hypertension intracrânienne, mais dans la notice, on dit qu'il y a des cas d'hypertension. La notice, c'est ce qui est donné aux malades quand même. On marque qu'il y a des cas d'hypertension intracrânienne, donc, à mon avis, ils ne vont pas avoir envie de le prendre. Mais il n'y a rien de marqué. Il faudrait dire qu'en cas de céphalée : consulter. Je ne sais pas. Je pense que les notices devraient être vues par les consommateurs, plus que de marquer ça.

Evaluateur de l'Afssaps : Etre plus explicite sur le fait d'un mal de tête et puis, à ce moment-là revoir le médecin ?

M. VITTECOQ : En cas de maux de tête ou de troubles visuels, ne pas hésiter à consulter son médecin.

Evaluateur de l'Afssaps : Sans faire apparaître le terme d'hypertension intracrânienne alors ?

M. VITTECOQ : En raison du risque d'hypertension... Je ne sais pas comment il faut libeller mais...

Dans le futur, à mon avis, les notices devraient vraiment être vues par des gens qui ne font que ça, en sachant qu'il faut s'adapter aux nouveaux patients. Les nouveaux patients, s'il y a marqué hypertension intracrânienne, ils vont regarder sur Google « hypertension intracrânienne » et, à mon avis, ils mettent la boîte à la poubelle.

M. DOUCET : Les notices pour les prématurés, ça a pu avancer au niveau de l'agence ?

M. VITTECOQ : Je ne sais pas.

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

Evaluateur de l'Afssaps : Cerazette : la pilule contraceptive uniquement progestative. Là, on a revu un nombre important de rubriques suite à un workshoring européen. C'est l'application d'un libellé européen que l'on a vu en groupe de travail.

Cilest, Tricilest : pilule à base de norgestimate ethinylestradiol. Là, c'est une modification de la rubrique 4.8 (effets indésirables) qui a été vue par un CRPV. On a une mesure d'instruction puisqu'il y a certains effets indésirables que nous refusons d'inclure et d'autres modifications qui sont proposées.

Mirena, le dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel. Là encore, modification d'un certain nombre de rubriques qui sont passées en groupe de travail, que l'on a revues ensemble.

Evaluateur de l'Afssaps : J'ai deux génériques metformine Phr et glibenclamide Biogaran. Il s'agit juste d'un alignement des rubriques thérapeutiques sur celles du princeps. Donc, avis favorable du groupe.

M. DOUCET : J'ajoute un petit commentaire à ce qu'a dit l'évaluateur puisque là, il y avait une metformine qui était un générique. On y reviendra mais... on a eu des informations récentes et des échanges récents. Il faudra certainement que par la suite, on revoie le RCP de la metformine, d'une manière générale, à la lumière d'éléments récents, notamment, venant de la pharmacovigilance. Donc, là, pour le moment, on est dans un processus qui est habituel pour le générique. Il faudra certainement se pencher sur la question. On commence déjà à s'y pencher. L'évaluateur travaille...

Ça reprend un peu ce que l'on a vu tout à l'heure pour les anti-inflammatoires. Là, c'est une démarche à tenter mais il faudra certainement, d'ici peu, revoir les choses. On vous en parlera.

Evaluateur de l'Afssaps : Octréotide Pharmaki Generics. C'est en présentation multidose d'octréotide analogue de la somatostatine. On donne un avis favorable en demandant certaines modifications du RCP, notamment pour indiquer que ça ne doit être utilisé que par voie sous-cutanée et pas en intraveineuse.

M. DOUCET : Du coup, les indications ne sont pas forcément les mêmes sur les moindres indications.

Evaluateur de l'Afssaps : Exactement, mais moins d'indications que les autres formes à utilisation immédiate d'octréotide.

▪ Médicaments de prescription médicale facultative

M. VITTECOQ : M. LIARD, Alairgix spray nasal.

M. LIARD : Ça, ce n'est pas moi. C'est uniquement du pharmaceutique. Ça a déjà été approuvé par la commission, Alairgix spray nasal. Il ne repasse que pour des raisons pharmaceutiques ici. Alairgix, si vous regardez dans le mode, ça a été approuvé par la commission du 3 mars déjà.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est très juste. C'est juste que j'aurais voulu que l'on ait tout le dossier le même jour, mais c'était une originalité.

M. LIARD : Je veux bien mais ça ne concerne que le pharmaceutique. L'approbation de cette commission ne concerne que le pharmaceutique.

Evaluateur de l'Afssaps : Absolument.

M. LIARD : Le Migralgine, il n'y a pas grand-chose sur le Migralgine. C'est simplement une demande d'ajout pour les individus qui sont des métaboliseurs ultrarapides de la codéine. On avait un sursis à statuer précédemment, en attendant l'avis de la cellule grossesse. Cet avis est maintenant revenu. On vous propose un avis favorable aux modifications pour ajouter les métaboliseurs ultrarapides de la codéine.

M. REVEILLAUD : A l'heure des problèmes des migraines que l'on évoque beaucoup et des céphalées quotidiennes, je me demande si l'on n'aurait pas intérêt à demander au groupe dénomination de changer ce mot de « Migralgine » qui est un peu trop évocateur quand même. Je vais à l'encontre de la persistance de ce nom. C'est faux. Ça traite tout sauf les migraines.

M. VITTECOQ : Je pense qu'il faut que l'on fasse quelque chose parce qu'effectivement, M. BERGMANN me l'a rapporté aussi. Migralgine, en gros, dans le RCP il y a - entouré d'ailleurs - « attention ce médicament n'est pas un traitement de la migraine et des céphalées ». C'est vrai que l'on a pris des précautions puisque l'on a vraiment marqué ça. Mais je ne sais pas si l'on peut changer...

On va se retourner vers M. GARDETTE mais je ne suis pas sûr qu'il ait la réponse aujourd'hui.

M. LIEVRE : Ça sera peut-être l'occasion aussi de se pencher sur la présence de la caféine. L'association paracétamol codéine, d'accord, c'est quelque chose qui a été évalué à peu près. L'association est plus efficace que le paracétamol seul ou la codéine seule aux doses utilisées et encore pas dans toutes les études. Mais la caféine franchement, on ne sait pas ce qu'elle fait ici.

M. VITTECOQ : On a pris note de tous les éléments de la discussion : le nom, la caféine.

M. LIARD : J'avais aussi une question de M. BERGMANN, avant de partir, qui m'a demandé les conditions d'exonération de la liste de la codéine parce qu'il s'étonnait que l'on ait, à la fois de la codéine en produit listé, et de la codéine en produit non listé.

Evaluateur de l'Afssaps : Il existe deux arrêtés d'exonération de la codéine. Elle est tout d'abord sur la liste 1 : des substances vénéneuses. Les codéines SSL sous toutes formes pharmaceutiques sont exonérées, à raison d'un maximum de boîte de 300 mg, avec une prise de 20 mg maximum. La codéine est, par ailleurs, exonérée de la liste des stupéfiants et des psychotropes sous la forme sirop, à raison de 150 mg maximum, de remise au public. La codéine est exonérée a priori depuis 1985.

▪ **Médicaments en oncologie et hématologie**

M. ALBIN : Casodex. On l'a vu dans le groupe onco-hématologie. C'est un update sur les données à long terme du programme cancer de la prostate, pour un médicament qui est utilisé dans le traitement adjuvant du cancer de la prostate, mais à un stade avancé (soit après radiothérapie ou après prostatectomie radicale). Ce sont les données complémentaires qui confirment l'absence d'intérêt du Casodex dans cette indication-là à la posologie de 150 mg, pour des cancers de prostate de stade localisé, et d'intérêt uniquement pour des stades avancés.

M. VITTECOQ : Ce qui veut dire que ça change l'indication ?

M. ALBIN : Non ; les données à long terme de l'étude collent à l'indication. L'indication est : cancer de la prostate localement avancée. Cette indication est une vieille indication. Le cancer de la prostate localement avancé est, a priori, traité par radiothérapie avec une hormonothérapie adjuvante par analogue de la Luteinizing-Hormone Releasing-Hormone (LHRH) et non pas avec un anti-androgène seul. Donc, il peut y avoir un anti-androgène mais juste pour éliminer le flair-up initial dû à l'analogue de la LHRH. En pratique courante, c'est une indication très peu utilisée.

M. VITTECOQ : ... grâce au progrès de l'amélioration des autres médicaments.

▪ **Médicaments dérivés du sang et d'immuno-transplantation**

Evaluateur de l'Afssaps : En ce qui concerne Gammagard, le laboratoire Baxter a soumis une demande de renouvellement biennal pour sa spécialité Gammagard qui est : immunoglobuline I.V. Cette demande de renouvellement en procédure nationale est inhérente au caractère dérogatoire de l'AMM, étant donné la nature rémunérée des dons qui entrent dans la composition de cette spécialité. Aucun problème de sécurité n'a été identifié au cours de l'évaluation du dossier. On propose donc un avis favorable au renouvellement biennal de Gammagard.

M. VITTECOQ : Je pense qu'il n'y a pas d'obstacle ?

Evaluateur de l'Afssaps : Pour ce qui concerne Tissucol, les laboratoires Baxter ont également déposé une demande de renouvellement biennal pour leur spécialité. Tissucol est une colle chirurgicale. Cette demande, également de renouvellement biennal en procédure nationale est inhérente au caractère dérogatoire de l'AMM, étant donné la nature rémunérée des dons qui entrent dans la composition de cette spécialité. Aucun problème de sécurité n'a été identifié au cours de l'évaluation des données.

On propose un avis favorable également au renouvellement biennal de cette spécialité, sous réserve que le laboratoire s'engage à effectuer diverses mises à jour du RCP. Il a également proposé, dans un autre cadre, d'envoyer aux professionnels de santé une Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) ; mais ça, c'est quelque chose qui est déjà convenu avec l'Afssaps (la cible et le contenu de cette DHPC) et dans le cadre d'un contexte complètement différent.

C'était juste pour précision. Effectivement, on l'a mis dans les engagements mais c'est une variation qui a déjà été approuvée.

M. VITTECOQ : Chers amis, je vous propose que tous les produits à l'ordre du jour, le reste des produits à l'ordre du jour soient approuvés à l'unanimité des membres présents, si vous êtes d'accord.

Alors, on aura tout vu.

▪ **Médicaments génériques**

Mme GAYOT : Concernant tramadol Actavis LP 150 mg, ce sont des comprimés à libération prolongée, donc, qui demande le statut de générique par rapport au Topalgic LP 150 mg.

Topalgic LP 150 mg, ce sont des comprimés pelliculés à libération prolongée. Donc, on fait un enrobage pour que la libération soit prolongée. En France, on considère que ce sont deux formes galéniques différentes (l'autre étant un système matriciel). On doit demander à la commission d'AMM d'approuver qu'un comprimé pelliculé à libération prolongée puisse être substitué par un comprimé à libération prolongée. On l'a déjà vu, c'est un nouveau texte. Le groupe pharmaceutique a dit « oui », mais ça doit passer devant la commission d'AMM.

M. VITTECOQ : Parce que la commission d'AMM, dans sa grande sagesse, suit l'avis du groupe pharmaceutique.

Mme GAYOT : Pour montrer la complexité aussi de l'Europe c'est que, concernant Topalgic, dans le document que l'on a, ce n'est pas écrit qu'il est pelliculé parce que c'est une procédure européenne. En procédure européenne, les standard terms, pour les formes galéniques, sont différents entre la France et l'Europe. Donc là, c'est écrit « comprimé à libération prolongée » alors que c'est un « comprimé pelliculé à libération prolongée ». J'espère avoir été claire mais c'est très... C'est la complexité.

M. VITTECOQ : M. DIQUET, on ne complique pas les choses.

M. DIQUET : Je ne veux pas compliquer les choses, je voudrais juste savoir s'il a été montré que, quelque soit la forme utilisée (pelliculée ou matricielle), on avait le même profil de libération ?

Mme GAYOT : Il y a une étude d'équivalence !

M. VITTECOQ : C'est pour ça que le groupe pharmaceutique est... C'est bien d'avoir posé la question.

M. DOUCET : Je rajoute un petit détail, puisque l'on parle des libérations prolongées. Ça va vous faire hurler, mais il faudrait pouvoir préciser, ou mettre plus gros dans les RCP, que toutes ces formes galéniques ne doivent pas être écrasées. Ça nous paraît évident. Le problème c'est que dans les services de gériatrie, il y a un grand nombre de médicaments écrasés. On avait mené une enquête : 40% des médicaments écrasés n'auraient pas dû l'être. C'est certainement quelque chose qu'il faudrait pouvoir... je sais que c'est dans un certain nombre de RCP, mais ce n'est certainement pas assez marqué, assez souligné. Ça paraît idiot mais les libérations prolongées sont écrasées.

M. GARDETTE : RCP et notice.

M. THERY : Il y a Paragrippe. C'est très bien fait parce que l'indication revendiquait : médicament utilisé traditionnellement dans le traitement des états grippaux. Ça, c'est très bien. Mais alors, vous savez pour l'Oscillocoquinum, ce qui c'était déjà passé. Quand on regarde dans le Vidal - c'est vraiment des tordus - c'est écrit « indication : états grippaux ; posologie état grippal déclaré : un matin et soir pendant trois jours ; période d'exposition grippale : un par semaine ». Donc, on revient toujours à la vaccination, à la prévention par l'homéopathie de la grippe. C'est tourner, c'est contourner, ça persiste.

Quand j'avais demandé à Mme FOURASTIE quand ça devait repasser, elle m'avait dit (elle avait fait un calcul mental) : ça va être 2017 ; parce qu'ils font ça par ordre alphabétique.

M. VITTECOQ : M. GARDETTE l'a marqué dans ses tablettes pour qu'en 2013...

Bien, merci à tous.

La commission se termine à 11 heures 45 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président:

M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

MEMBRES SUPPLEANTS

M. Jean BERNADOU

M. Didier ARMENGAUD

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Jean-François BERGMANN

M. Bertrand DIQUET

M. Jean DOUCET

Mme Anne GAYOT

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Daniel MARZIN

M. Charles MASSON

M. Jean OUSTRIN

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Daniel VITTECOQ

M. Jean-Michel WARNET

M. Jean Dominique DE KORWIN

M. Bernard ROUVEIX

Mme Frédérique KUTTENN

M. Claude MOULIS

M. Philippe MAINCENT

M. Alain BAUMELOU

M. Claude THERY

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean Paul GIROUD

M. Jean-Paul TILLEMENT

DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT

Mme Anne DANDON

MEMBRES DE DROIT

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

M. Jean GARDETTE
M. David MORELLE

PRESIDENTS DE LA COMMISSION

Commission de la Transparence représentée par M. Nicolas ALBIN
Commission nationale de la Pharmacovigilance représentée par : M. Jacques CARON

REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE DES SPECIALITES A BASE DE TIANEPTINE SODIQUE

Mme Nadine PETITPAIN (centre du centre régional de pharmacovigilance de Nancy)