

Commission d'AMM du 16 février 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 11 minutes.

M. VITTECOQ : Si vous êtes d'accord, on peut commencer puisque l'on a le quorum. Pour être fidèle à la règle, quels sont les liens d'intérêt ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je projette les liens d'intérêt qui ont été décelés en amont de la séance. Les personnes ont été également prévenues par mail et normalement, le document est sur table. Je le rappelle en séance le cas échéant. Pas de remarques là-dessus ?

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°514 du 2 février 2012**

M. VITTECOQ : L'approbation du procès-verbal de la commission. Visiblement, il n'y a pas de commentaires donc, on va considérer que c'est approuvé.

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

M. VITTECOQ : C'est M. GARDETTE, parce que M. LECHAT est encore au Committee for Medicinal Products for Human (CHMP), c'est ça ?

M. GARDETTE : Oui, tout à fait. On n'avait pas pu présenter à la dernière séance, en raison de l'absence de M. LECHAT, les retours du CHMP. Cette semaine, il est présent au CHMP. Il m'a chargé de vous faire un court résumé de ce qui a été présenté à la séance de janvier du CHMP.

Comme dossier important, le premier : Signifor pasiréotide de Novartis, traitement en seconde intention des patients atteints de la maladie de Cushing. Ce produit est indiqué après l'échec d'une autre thérapeutique dans la maladie de Cushing (pas dans le syndrome). C'est un analogue de la somatostatine. Il permet de réduire la sécrétion d'AdrénocorticoTropic Hormone (ACTH). Il y a, en France, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, en attendant la mise sur le marché.

M. VITTECOQ : C'est une ATU nominative puisque la cohorte...

M. GARDETTE : Il y a eu une demande de cohorte.

M. VITTECOQ : Oui, mais que l'on n'a pas vue la semaine dernière parce que ça avait été retiré de l'ordre du jour.

M. GARDETTE : On ne l'a pas vu la semaine dernière.

Evaluateur de l'Afssaps : La demande d'ATU de cohorte a été retirée. Donc, on reste en ATU nominative jusqu'à ce que le médicament soit mis sur le marché.

M. GARDETTE : On devait l'avoir la semaine dernière et effectivement, elle a été retirée.

Deuxième produit : Folutyn pralatrexate Allos therapeutics : c'est un avis négatif à l'autorisation de mise sur le marché de ce traitement indiqué dans celui du lymphome périphérique à cellules T. Donc, c'était un refus d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour ce produit.

Ensuite, il y a eu un certain nombre de modifications et d'extension d'indications :

- Pour Rémicade, infliximab : c'est un traitement anti-inflammatoire qui va pouvoir être utilisé chez les enfants souffrant de colite ulcéreuse, en dehors des indications suivantes qu'il avait déjà : polyarthrite, Crohn et rectocolite chez l'adulte.
- Pour Rotateq : c'est un vaccin à rotavirus. Normalement, le vaccin était administré aux nourrissons de six à vingt-six semaines. Là, l'extension d'indications porte sur l'âge supérieur limite d'administration du vaccin qui est porté à trente-deux semaines.

Un point que l'on attendait depuis un certain temps : l'adoption, par le CHMP, d'un avis défavorable sur le bénéfice / risque des médicaments contenant du méprobamate, avec la suspension des produits contenant ce principe actif au niveau européen.

Un dernier point : la réévaluation du bénéfice / risque de Gilenya, traitement par voie orale dans la Sclérose En Plaques (SEP). Il a été constaté un certain nombre de morts lors de l'administration de ce produit, en particulier lors des premières prises. Ceci conduit d'une part, à renforcer les précautions lors de la première administration. Le CHMP propose une surveillance renforcée pendant les six premières heures et, au niveau de la France, notre recommandation est de prolonger cette surveillance pendant les vingt-quatre premières heures, sachant qu'il y a, à ce moment de la première prise, des bradycardies extrêmement importantes et que les accidents cardiovasculaires surviennent essentiellement durant cette période-là. Ce produit est en réévaluation bénéfice / risque au niveau européen. On vous tiendra au courant également du développement de cette réévaluation au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles données.

Ce sont, en quelques mots, les principaux retours du CHMP.

M. VITTECOQ : Pour méprobamate, le dossier est clos. En est où précisément ?

M. GARDETTE : Le produit est suspendu avec une période de switch permettant aux médecins de passer leurs patients qui étaient sous méprobamate à d'autres produits avec un passage progressif de manière à sevrer les patients.

M. DOUCET : Pour Signifor, quelques informations complémentaires puisque l'on nous redit : « le CHMP, c'est très bien, c'est important ». Cependant, j'avais demandé – je pensais que c'était acté mais tout ce que l'on demande n'est jamais acté, n'est jamais accepté – que l'on rapporte les points qui pouvaient être divergents ou renforcés par le groupe de travail correspondant lors du retour du CHMP. Il n'y a pas que le CHMP, sinon, on ne sert pas à grand-chose. Il est important de le rappeler. Vous me dites : « oui ». Cependant ça ne passe pas à chaque fois. C'est systématique maintenant. Il faudrait que ça puisse changer.

On avait émis, en tant que corapporteur, un certain nombre de demandes de modifications dans la mesure où ce dossier pouvait poser problème dans certains cas d'utilisation. Ces modifications semblent avoir été acceptées au niveau européen. Cependant, dans le document que nous avons eu il y a quinze jours (que nous n'avons pas regardé, bien entendu, puisqu'il avait été retiré de l'ordre du jour) ces modifications n'apparaissent pas. Donc, il faut bien vérifier que ces modifications sont entérinées sur le plan européen, qu'elles y figurent.

Evaluateur de l'Afssaps : Le document avait été rédigé par l'unité ATU. Je ne sais pas exactement ce qu'il comportait il y a quinze jours mais, quasiment toutes les modifications, améliorations, recommandations demandées par la France en tant que co-rapporteur ont été acceptées au niveau du CHMP. A priori, le document final, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice contiennent l'ensemble de ces recommandations.

M. THERY : Je voulais juste demander quel était ce produit utilisé en sclérose en plaques et qui donne des bradycardies parfois mortelles. Quel type de produit est-ce ?

M. BAKCHINE : C'est un immunosuppresseur C'est un mode d'action qui permet de trapper les lymphocytes immunocompétents dans les organes périphériques. Ce n'est pas le même mode d'action que celui du Tysabri qui, lui, agit directement sur les lymphocytes régulateurs de la barrière hémato-encéphalique. La constatation de la bradycardie a été faite dès les essais pivotaux. Ce sont des bradycardies qui peuvent être importantes. Le mécanisme d'action est probablement lié aussi à ces impacts sur les récepteurs de paroi. Cependant, le point sur lequel il faut être très vigilant (et c'est ce qui avait déjà été recommandé lors de la mise sur le marché), c'est effectivement lors de la mise en route du traitement. C'est là que l'on observe le plus fréquemment ces phénomènes de bradycardie. C'est ce qui était, a priori, connu. Ce qui fait qu'en France, par exemple, dans la majorité des les patients entrent en l'hôpital de jour pour la mise en route du traitement, sont scopés, sont surveillés pendant les six premières heures.

En France, en tout cas, il y avait vraiment une très grande prudence vis-à-vis de ce produit. Ce qui a été observé – on l'a rapporté à l'instant – ce sont des morts suspectes chez des gens jeunes qui n'avaient pas

de pathologie cardiaque connue. C'est ça qui est important et qui pose un problème, en particulier au-delà des six premières heures. Il y a une apparente discordance entre la réponse de l'Afssaps et la réponse européenne. La réponse de l'Afssaps est plus cohérente que ce que recommande dans un premier temps la commission européenne dans la mesure où effectivement, il y a des morts au-delà de ce délai des six premières heures. Il y a aussi une vraie question sur l'absence de risque lors des utilisations ultérieures.

Je rappelle qu'aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a donné une indication de première intention à ce produit. L'Europe a été beaucoup plus prudente.

J'avais fait partie du Scientific Advisory Group (SAG) concernant ce produit-là. On avait émis de très grosses réserves de prudence sur l'utilisation de ce produit. J'étais quelque peu choqué par une lettre de la compagnie qui tourne une phrase de façon très ambiguë disant, en gros, qu'encore une fois, l'Afssaps a peur de son ombre et limite l'utilisation d'un produit qui ne pose pas de problème puisque l'Europe n'est pas aussi exigeante que l'Afssaps. Je pense que c'est quelque chose d'important. C'est vrai que ça pose un problème pratique parce que ce sont des patients qui, initialement, ont été en hôpital de jour et là, ça oblige à les hospitaliser. Il y a un problème concret, pratique qu'il ne faut pas méconnaître. Personnellement, je suis tout à fait en accord avec cette mesure qui me semble du simple bon sens, le temps que ces morts suspectes soient éclaircies.

M. THERY : Pourquoi le cœur s'arrête-il ? Parce qu'il y a un bloc auriculo-ventriculaire ? Parce qu'il y a une torsade de pointe ? Parce que...

M. BAKCHINE : Il y a un effet bradycardisant dont on ne connaît pas...

M. LIEVRE : J'ai eu l'occasion de regarder les comptes rendus. Ça ressemble à un phénomène vaso-vagal parce qu'il y a bradycardie. Il y a effectivement un Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV) qui semble être au niveau nodal mais ça n'a pas été très bien étudié. Le problème est que les cas ont été très mal inventoriés. En particulier, des cas suspectés ont été étiquetés crise d'angor. On n'a strictement rien. Des jeunes femmes ont une douleur thoracique et l'on aboutit à angor sans qu'il n'y ait strictement rien comme enregistrement ElectroCardioGraphique (ECG) per-critique par exemple ou autre investigation.

C'est encore très flou mais, manifestement, l'effet de première dose ressemble tout à fait à un syndrome vagal. Quelques patients ont en même temps une chute de pression et des nausées. De là à expliquer des morts subites puisqu'il y a eu un décès pendant le sommeil, il y a eu un....

M. BAKCHINE : Une noyade dans une baignoire.

M. LIEVRE : Une autre personne dans sa baignoire, c'est difficile de savoir exactement ce qui s'est passé. Dans une population qui est majoritairement composée de femmes jeunes, sans facteur de risque particulier (cardiovasculaire) on n'attend pas ce genre de phénomène.

M. RICHE : C'est moins sur le fond que sur la forme. C'est juste pour lancer une réflexion et insister (j'ai d'ailleurs écrit à l'Afssaps à ce sujet-là) : l'information est sortie le vendredi et l'Afssaps a diffusé des informations sur son site le vendredi. Dans un petit hôpital périphérique qu'est l'Hôpital d'instruction des armées, le lundi matin, ils avaient une patiente. Ils n'étaient pas au courant parce qu'effectivement – alors, c'est une réflexion de fond – l'information est venue par le laboratoire. Vous avez remarqué la forme. C'est vrai que l'Afssaps négocie mot à mot pour imposer les choses au laboratoire. Ce qui fait que l'information globale est diffusée lentement. Il y a peut-être une manière de réfléchir sur une efficacité. M. le directeur ayant beaucoup augmenté la subvention des centres régionaux de pharmacovigilance, il pourrait par exemple leur demander... Ce serait assez facile que l'on ait la liste des neurologues, nous, le vendredi après-midi. On pouvait tout à fait faire passer des fax ou des coups de téléphone. Ce n'est pas un monde tellement important. Vous voyez, il y a de la réflexion de cosmétique...

C'est important parce que le lundi matin, j'ai passé deux heures et demi avec une patiente qui était venue et qui était au courant. Dans le service que vous dites, déjà, il y avait des suivis mais à l'Hôpital d'instruction des armées les choses n'étaient pas en place. Donc, elle a dit : « mais c'est bizarre, normalement vous devriez... » Ils n'étaient pas au courant. J'ai passé deux heures à désamorcer pour que ça ne parte pas dans la presse l'après-midi même.

Nous avons un peu de cosmétique à faire. Je pense que les centres régionaux de pharmacovigilance pourraient, dans ces cadres-là, jouer un rôle en décrochant leurs téléphones.

M. MARANINCHI : Il y a eu sur Gilenya - comme ça arrive par ailleurs - beaucoup de tensions sur l'information. Des tensions d'une part, entre l'European Medicines Agency (EMA) et nous puisque l'EMA avait préparé sa recommandation de surveillance sous scope pendant six heures. La position française était beaucoup plus réservée sur le risque et poussait sur une surveillance plus longue sans forcément rentrer

dans le détail du monitoring car il est assez dur à normer. L'EMA l'a appliquée à toute l'Europe et dans tous les hôpitaux.

On a considéré que c'était de notre responsabilité sanitaire, compte tenu des conditions d'hospitalisation en France, de ne pas trop rentrer dans le détail, de maintenir une surveillance monitoring sous six heures et d'imposer vingt-quatre heures d'hospitalisation pour laisser aux cliniciens le soin d'avoir une information. On dit vingt-quatre heures. Il appartient ensuite au médecin de décider ou non, en fonction de l'état de la malade ou du malade, de sortir.

Ça a été une négociation longue et permanente (pendant une semaine à peu près) avec l'EMA, avec la firme qui a une branche française, une branche européenne et une branche mondiale. J'ai moi-même eu droit aux divers PDG puisqu'ils sont extrêmement sensibles à ce type de communication, sauf que la réalité est qu'il y a des effets secondaires graves à la première administration. La branche française était assez ouverte parce que ce n'est quand même pas une affaire d'Etat. La branche européenne ou mondiale était plutôt ferme en disant : « c'est l'Europe ou rien. Si c'est comme ça, on le retire en France ». Donc, nous avons été dans une négociation où l'on nous dit : « vous faites ce que vous voulez ».

Maintenant, pour la responsabilité française, il nous paraît raisonnable de donner cette indication pour les médecins et pour les malades. Dire vingt-quatre heures d'hospitalisation ne veut pas dire à quel rythme on prend le pouls... On considère qu'il est bien que les patients ne partent pas dans la nature tout de suite. Pour eux, c'était un cas d'école. On a fini par obtenir, tard dans la semaine, un compromis. Je leur ai dit : « écoutez, si vous ne faites pas l'information, nous la ferons nous-mêmes directement et nos recommandations seront faites ». Ils ont fini par accepter ce compromis. La diffusion de l'information a été tardive, quelque peu discordante de celle de l'EMA mais pour ceux qui étaient très spécialisés. Je retiens la proposition : toute information qui survient le vendredi est toujours une mauvaise information, spécialement sur le plan sanitaire.

On ne pouvait pas se permettre de lancer de l'alerte sur l'ambiance conflictuelle puisque la firme voulait suspendre l'utilisation du produit en France jusqu'à l'arbitrage de l'article 20, voire au-delà. Ce qui signifie quand même – ce n'était pas de la menace, honnêtement – que la firme est quelque peu concernée par ce problème en termes de sécurité et de responsabilité.

Ce sont des minidiscordances. Elles ont leur importance sur le plan information. Il faut que l'on diffuse plus rapidement aux populations cibles et que l'on s'appuie sur les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), bien sûr, pour diffuser cette information. Tant qu'elle n'est pas faite, malheureusement, elle n'est pas diffusable. Ça pouvait attendre le lundi mais pour la malade en question, on était à peu près dans le même range.

Ça pose aussi le problème de la pratique d'une drogue qui a l'air plutôt facile et ambulatoire, en dehors de centres très expérimentés qui connaissent les subtilités du produit. On en est là. Dans tous les cas, ce sera à suivre. Vous avez compris que ça va être suivi au millimètre. Ce qui ne fait pas plaisir à la firme non plus.

M. RICHE : C'est juste une petite précision, M. le directeur. Les centres régionaux de pharmacovigilance assurent une garde 24/24 pour les produits sanguins, surtout que vous les avez augmentés de façon substantielle...

M. MARANINCHI : Avec des contreparties à attendre...

M. RICHE : Ça peut être une contrepartie : étendre ces 24/24 à l'ensemble des produits. Les centres régionaux de pharmacovigilance sont à même de diffuser aux professionnels une information pondérée et de dire : « l'Afssaps est en train de... il y a de l'Europe qui est sorti, la France est en train de négocier. Soyez sur vos gardes ». Je crois que ça peut être une excellente mission complémentaire.

M. DOUCET : Même le dimanche ?

M. RICHE : On est 24/24.

M. MARANINCHI : Les négociations... Le dimanche est parfois un peu plus compliqué.

M. RICHE : Pour les médicaments dérivés du sang, c'est 24/24 permanent. Le décret est extrêmement précis.

M. MARANINCHI : Mais nous n'étions pas en grande alerte sanitaire.

M. RICHE : Ce n'était pas une alerte. C'était de façon à rentrer en contact. Cependant, théoriquement c'est comme ça. Le décret produit sanguin labile est comme ça.

Mme BONGRAND : Aux Etats-Unis, ils sont en première ligne.

M. DOUCET : C'est aux Etats-Unis que sont les cas ?

Mme BONGRAND : C'est aux Etats-Unis qu'ils ont eu les cas ? D'accord. Qu'est-ce qu'ils envisagent, eux ?

M. MARANINCHI : They are very concerned. Ils surveillent à la loupe. Encore un cas et ce sera un cas de trop.

M. VITTECOQ : Ceci étant, le produit est très actif. Donc, c'est un problème d'usage du produit.

M. BAKCHINE : Non, c'est un produit très actif, très intéressant parce que per os.

Mme BONGRAND : Pour rappel, si jamais il y a une interruption de traitement parce que le patient a une maladie infectieuse, si c'est plus de dix jours...

M. MARANINCHI : On recommence.

Mme BONGRAND : On repart à zéro avec de nouveau une grande surveillance donc, vingt-quatre heures de surveillance pour réadministration du produit.

▪ Nouvelle demande d'ATU de cohorte

Evaluateur de l'Afssaps : Ruxolitinib est une nouvelle demande d'ATU de cohorte des laboratoires Novartis dans l'indication revendiquée qui est le traitement de la myélofibrose primitive ou secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle.

Aujourd'hui, cette myélofibrose touche 600 à 800 patients en France. Le nombre de patients concernés, d'après le laboratoire, par cette ATU de cohorte est d'environ 300 patients par an. L'âge médian de cette myélofibrose est de 60 à 65 ans (c'est une pathologie du sujet âgé), avec une médiane de survie de 70 mois.

Aujourd'hui, le seul traitement curatif de cette maladie est la greffe de moelle qui, finalement, n'est utilisé chez ces patients que très peu puisqu'encore une fois, ce sont des patients âgés avec des pathologies intercurrentes et des complications qui font qu'ils ne sont pas forcément sujets à ces greffes de moelle. Les autres traitements disponibles ne sont que symptomatiques avec :

- pour l'anémie : des transfusions, l'érythropoïétine ;
- pour la splénomégalie : des chimiothérapies (type de Hydrea, le pipobroman) ; la splénectomie qui, finalement, n'est guère utilisée si ce n'est dans les situations où les patients ont des complications majeures et aiguës (type infarctus splénique et des douleurs majeures) ou l'irradiation splénique qui n'est guère utilisée non plus et dont les résultats sont peu concluants et durent très peu de temps.

Pour refaire un peu d'histoire, en 2005, quatre équipes internationales, indépendantes (dont une équipe française de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)) ont mis en évidence une mutation sur le gène codant la protéine Janus JAK2 par mutation V617F qui est présente entre 65 et 97 % selon les équipes et selon les publications, chez les patients qui ont eu une polyglobulie de Vaquez. Suite à cette découverte, un axe de recherche a été initié avec des développements d'inhibiteurs de JAK1 et 2. Le Ruxolitinib est le premier-né dans cette voie.

Le Ruxolitinib a eu une AMM assez récemment, en novembre 2011, dans la même indication que celle revendiquée pour l'ATU de cohorte et dont le dossier est en cours d'enregistrement à l'Europe puisque le dossier a été déposé au mois de juillet.

Cette demande d'AMM ainsi que l'ATU de cohorte repose sur deux grosses études : Comfort I et Comfort II qui sont multicentriques, internationales. Comfort I a été menée versus placebo chez les patients qui étaient réfractaires ou non-candidats au traitement disponible. Comfort II a été menée versus meilleurs traitements disponibles laissés au choix de l'investigateur. Elle a aussi été menée en Europe.

Comfort I est une étude qui a été menée chez les patients les plus gravement atteints puisqu'ils avaient tous un International Prognostic Scoring System (IPSS) supérieur ou égal à 2, une rate palpable et pour lesquels cette mutation V617F était positive ou négative. C'est-à-dire qu'il n'y a eu ni randomisation, ni bras spécifique sur cette mutation, avec un critère primaire qui était le pourcentage de patients qui avaient une réduction du volume de la rate de plus de 35 % à S24 et des critères secondaires sur la durée de la réponse et le pourcentage de patients ayant une amélioration des signes généraux.

Comme vous pouvez le constater, ce sont des patients âgés avec un score IPSS élevé. La mutation était présente dans 70 à 90 % des cas, ce qui est représentatif de la population de ces myélofibroses.

Versus placebo a montré qu'elle a atteint son critère primaire avec une population de 40 % de patients qui avaient une diminution du volume de la rate supérieure à 35 % à 24 semaines, des critères secondaires qui

ont montré une amélioration de 45 % des symptômes sous Ruxolitinib versus 5.3 et une survie globale pour laquelle il n'y a pas de différence significative.

Comfort II avait les mêmes critères (critères primaires) donc toujours le pourcentage de patients qui avaient une diminution du volume de la rate. Les critères secondaires étaient aussi les mêmes avec, en résultat : 28 % des patients à 48 semaines qui avaient montré une diminution du volume de la rate de 35 % et des critères secondaires sur l'amélioration des signes généraux qui étaient aussi significatifs. Par contre, toujours sur l'existence de cette mutation, la différence reste significative chez les patients qui n'ont pas la mutation JAK, néanmoins, en proportion moindre (environ la moitié).

Sur le plan de la tolérance, ce produit est très hématotoxique avec des anémies et essentiellement des thrombopénies qui ont nécessité des adaptations de dose, des réductions de posologie et dans 1 % des cas, un arrêt de traitement. Concernant l'anémie, il y a eu beaucoup de transfusions mais dans une proportion équivalente dans le bras placebo ou dans le bras comparateur par rapport au bras Ruxolitinib. Les effets indésirables sont souvent importants, très fréquents. La thrombopénie touche 60 % des patients. Elle est extrêmement fréquente avec des réductions de dose qui permettent de lever cette thrombopénie et d'arriver à faire passer un cap au patient, puisqu'encore une fois, peu de patients arrêtent le traitement à cause de cette hématotoxicité.

La surveillance des patients qui est proposée, que ce soit pour l'enregistrement ou pour l'ATU de cohorte, est une surveillance avant le traitement, puis tous les quinze jours pendant les deux premiers mois, ensuite une fois par mois sur la numération formule sanguine et notamment le taux de plaquettes et une surveillance de la fonction hépatique sur les transaminases, phosphatases alcalines et gamma GT.

L'efficacité est évaluée sur la splénomégalie, sur les signes généraux (que ce soit type de douleur, suees nocturnes...). Probablement, des études complémentaires et des questions (notamment à l'Europe) seront nécessaires sur le devenir et la survie globale entre les patients avec les traitements actuels ou sous Ruxolitinib.

Ce produit qui est enregistré depuis le mois de novembre est mis à disposition en France dans le cadre des ATU nominatives depuis le mois d'avril 2011 avec un protocole de suivi des patients. Au mois de novembre, 84 patients avaient été traités par Ruxolitinib, tous avec des myélofibroses. Tous avaient reçu des traitements antérieurs. Pour plus de la moitié, ils avaient été traités par l'hydroxyurée et étaient réfractaires. L'efficacité n'a pu être évaluée que sur 16 patients puisque l'évolution a fait que seuls 16 patients qui avaient été traités plus de trois mois ont montré une diminution de la taille de la rate avec une amélioration notable des signes généraux et une tolérance qui a été considérée comme acceptable par le CRPV de Fernand-Widal (qui est en charge du suivi de cette ATU) pour lequel on a eu :

- trois décès dont seulement un a été relié au produit ;
- des effets indésirables attendus avec des thrombopénies (dont trois graves), des anémies (dont une qui a été jugée grave) ;
- des effets indésirables inattendus : une hémorragie rétropéritonéale qui n'a pas été mortelle heureusement, une dyspnée, un choc et un effet indésirable non grave à type de cholestase.

Pour cette ATU de cohorte, l'indication proposée est un peu plus restrictive que celle qui a été demandée par le laboratoire. Il est proposé une indication dans le traitement symptomatique (puisque encore une fois, ce n'est qu'un traitement symptomatique de la maladie) chez les patients qui ont un score IPSS supérieur ou égal à 2. Seuls les patients les plus gravement atteints qui ont été inclus dans les essais clinique relèvent de l'ATU, qu'elle soit nominative ou de cohorte ; bien évidemment, en l'absence d'alternative thérapeutique et pour des patients qui ne peuvent pas être inclus dans les essais cliniques en cours (qui sont assez nombreux en ce moment). Les conditions de cette ATU seraient :

- une prescription hospitalière comme toujours pour les ATU ;
- que seulement les médecins spécialistes en hématologie et les médecins compétents en maladie du sang puissent s'en occuper et
- de faire un rapport de synthèse tous les trois mois et un encadrement par le CRPV de Fernand-Widal.

M. VITTECOQ : Les essais thérapeutiques en cours à l'heure actuelle ont quels objectifs ?

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a des essais cliniques en cours avec d'autres anti-JAK (que ce soit JAK1 ou JAK2) dans ces myélofibroses et...

M. VITTECOQ : Mais avec celui-là en particulier ?

Evaluateur de l'Afssaps : Avec celui-là en particulier, il y a un essai en cours : chez les patients qui ont moins de 100 000 plaquettes, qui n'étaient pas inclusibles dans les essais cliniques qui ont été menés jusqu'à présent et qui sont récusés pour l'ATU aussi.

M. DOUCET : Ce n'est pas mon domaine, donc, c'est une vision naïve. Etait-il logique que le critère principal de ces études soit la splénomégalie ?

M. VITTECOQ : C'est une question que je me posais.

M. DOUCET : J'aurai d'autres questions après.

M. VITTECOQ : C'est un paramètre facile à mesurer mais en pratique s'ils ont eu des rates moins grosses. Ça ne change pas la survie. Il semble que ça les améliore cliniquement au prix....

Evaluateur de l'Afssaps : Ils sont très améliorés cliniquement.

M. VITTECOQ : Ils sont très améliorés cliniquement au prix d'effets secondaires hématologiques dans la première période qui, ensuite, s'améliorent. Il faut le voir dans le cadre d'une maladie globale.

M. ALBIN : C'est un peu attendu que ce soit ce critère. C'est quand même le critère majeur. Ce sont des patients qui ont des rates qui descendent jusqu'en dessous de l'ombilic. En plus, il y a un phénomène de séquestration des cellules sanguines à ce niveau. Donc, ce n'est pas absolument choquant que ce critère soit un des critères d'évaluation de cette maladie.

M. DOUCET : Je me posais la question. Comme dans un certain nombre d'autres spécialités, on discute actuellement les critères intermédiaires en quelque sorte et non pas les critères de survie. Je comprends que ce soit un critère intermédiaire.

Deuxièmement, je ne sais pas comment on arrive à évaluer des effets indésirables qui ont l'air très fréquents avec l'anémie (puisque par définition, ce sont des malades qui ont une anémie). On ne peut pas dire que ça les améliore puisque beaucoup de signes fonctionnels de ces patients sont en rapport avec une anémie. Ou ils la gardent, ou on leur en colle une supplémentaire avec le produit puisqu'il y a des effets indésirables assez fréquents. Sur le plan tolérance, ça me semble être quelque chose d'assez limite.

Sur le plan splénomégalie, on voit que ça améliore. Sur le plan survie, ça n'améliore pas. Donc, ils meurent avec une rate plus petite. Les signes généraux, vous nous dites que c'est très amélioré. Je ne les vois pas dans le dossier que vous nous donnez. Quels étaient les signes généraux enregistrés ? Sur quels critères ? C'est intéressant parce qu'il y a un critère de qualité de vie. Ce n'est pas le critère principal. Le critère principal est autre chose.

Evaluateur de l'Afssaps : Les sueurs nocturnes, les douleurs essentiellement et l'amaigrissement étaient les trois principaux signes généraux qui étaient notés et qui sont notablement améliorés.

M. BERGMANN : Le truc s'appelle confort.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est le confort. Encore une fois, c'est un traitement symptomatique. Aujourd'hui, le seul traitement curatif de la pathologie est la greffe de moelle. Or, la greffe de moelle chez ce type de patients est assez difficile.

M. BERGMANN : Ce n'est pas habituel de donner des ATU pour des traitements de confort d'une part. D'autre part, ce sont des malades qui ont une espérance de vie – comme vous l'avez montré – de soixante-dix mois (donc, six ans). On n'est pas dans une situation urgente comme on le voit habituellement dans ce contexte. Dans l'ensemble des malades, il y en a qui sont en bout de course mais je ne suis pas sûr que ceux qui sont en bout de course soient ceux qui répondent le mieux. Où est l'urgence ? Quand est-ce que l'on aura l'AMM ?

Evaluateur de l'Afssaps : Sauf erreur, l'AMM – si AMM il y a – va être dans les trois, quatre mois qui viennent. Pour revenir à la gravité de la pathologie, certes c'est un traitement symptomatique - ça, c'est sûr - néanmoins, ce sont les patients les plus gravement atteints puisque ce sont tous des patients qui ont un IPSS supérieur ou égal à 2, avec des rates extrêmement volumineuses. Si ces rates extrêmement volumineuses ne sont pas traitées, il arrive quoi ? Il arrive des infarctus spléniques, des hypertensions portales qui sont des situations assez critiques.

M. DOUCET : Une splénomégalie n'entraîne pas une hypertension portale. Une hypertension portale entraîne une splénomégalie, à ma connaissance.

M. ALBIN : Il y a des risques de rupture de rate.

M. DOUCET : Oui, c'est ça. Là, je suis d'accord mais pas sur l'hypertension portale.

M. ALBIN : Ce médicament est versus zéro. Il n'y a rien d'autre. C'est une nouvelle voie thérapeutique avec un concept : la mise en évidence de la mutation JAK2 dans ces syndromes myéloprolifératifs. On a une nouvelle génération de médicaments qui cible cette anomalie et que l'on peut considérer comme thérapie ciblée. Il n'y a rien d'autre.

La diminution de volume de la rate en termes de qualité de vie, il faut peut-être la mesurer. Ça me semble être quelque chose. C'est vrai que l'on est un peu déçu. Je crois que c'est le problème des transfusions. Il n'y a pas de différence dans les transfusions ; c'est un peu décevant. C'est vraiment un désert. Il n'y a pas d'autres alternatives pour les patients. C'est quand même difficile de dire aux patients : « on ne va rien faire » alors que l'on aurait peut-être un médicament qui, manifestement, diminue le volume de la rate. Je crois qu'en termes de qualité de vie, ce n'est pas négligeable.

M. DOUCET : On ne peut pas attendre l'AMM ?

M. ALBIN : C'est difficile de dire au patient : « on attend l'AMM, on n'a rien pour vous ».

M. DOUCET : Quatre mois.

M. ALBIN : Quatre mois pour un patient avec une rate qui descend en dessous de l'ombilic, c'est quelque chose.

M. MARANINCHI : Juste un petit mot sur la philosophie des ATU de cohorte versus ATU nominatives. Le but des ATU de cohorte est d'offrir un accès large et étendu à ce sous-groupe de malades plutôt que de les traiter au cas par cas de façon nominative, et d'avoir un peu plus de données au niveau de l'accès. L'ATU nominative – comme vous l'avez vue – se situe dans une approche purement compassionnelle et parfois, en situation terminale. Le principe de l'ATU de cohorte que l'on vous soumet et qui va être de plus en plus important permet d'avoir des données consolidées sur un large groupe de patients avec une surveillance meilleure.

A propos de l'accès, est-ce pressé ou pas pressé ? Ce produit a fait l'objet d'un enregistrement rapide (un fast track registration) aux Etats-Unis. C'est leur problème. Cependant, c'est sur le critère d'un bénéfice potentiel dans un sous-groupe de patients pour lequel il n'y a aucune thérapie active. L'Europe n'a pas la procédure de fast track. On est dans une ambiance d'enregistrement classique. Ce sont mes considérations générales (quelques considérations d'ancien hématologiste). Ce sont des syndromes, plus qu'une seule maladie, qui sont reliés par un événement moléculaire. Finalement, c'est la conséquence de diverses maladies qui finit par entraîner une myélofibrose dont un événement moléculaire en est un traceur (qui est, par ailleurs, un événement moléculaire quasi pathopneumonique de la polyglobulie de Vaquez). Il y a une drogue qui cible cet événement moléculaire commun à diverses entités qui sont appelées la splénomégalie myéloïde, la thrombocytose avec splénomégalie...

Ce sont des tournants de maladie extrêmement graves pour les patients, sans parler de certaines myélofibroses primitives. C'est tout un tas d'entités qui se retrouvent au stade de la myélofibrose, dans lesquelles il y a parfois une splénomégalie épouvantable. D'autre fois, elle est plus modeste. Il y a toujours le cortège du syndrome. L'idée de cette approche est de cibler un événement moléculaire commun à toutes ces entités.

Sur le plan pronostic et confort, c'est généralement une situation assez insupportable pour les patients et assez mesurable. Sur la problématique des critères de jugement, nos critères de jugement les plus faciles chez ceux qui ont de très grosses splénomégalies sont : la diminution du volume de la rate qui en est un symptôme. Ce sont de toutes petites cohortes de patients, si l'on compare avec une thérapie ciblée dans un syndrome myéloprolifératif caractéristique qu'est la leucémie myéloïde chronique. Il ne faut pas oublier que si c'est fait en situation de myélofibrose, si l'on donnait du Glivec en situation de myélofibrose et de transformation aigüe ou subaigüe avec des myélofibroses, le taux de réponse et l'amélioration du Glivec sont à peu près de cette nature.

Généralement, on rentre par la voie qui est la pire. La mauvaise nouvelle qui est bien transmise est que ce n'est pas un truc magique. Cependant, c'est la première fois qu'il y a une thérapie qui entraîne une réduction de la splénomégalie liée à la myélofibrose et de ses effets secondaires.

M. DOUCET : Ça majore l'anémie quand même.

M. MARANINCHI : Je ne veux pas rentrer dans la discussion. La physiopathologie de l'anémie dans ces syndromes est multiple.

M. DOUCET : Elle est là.

M. MARANINCHI : Non, mais la physiopathologie des anémies est multiple.

M. DOUCET : Elle doit être difficile à évaluer, je suis d'accord avec vous, tout comme la thrombopénie ou la neutropénie puisque l'on est dans le même... Cependant, elle est décrite là.

M. MARANINCHI : Elle est majorée, oui.

M. DOUCET : Très sincèrement, je comprends pour ces patients. On en voit de temps en temps même en dehors des services d'hématologie. Sur un plan éthique, est-ce que l'on propose quelque chose pour leur donner, dans l'état actuel, un espoir (uniquement un espoir) ou pour faire quelque chose d'au moins actif. J'en doute actuellement.

L'espoir est important pour ces patients. C'est certain. Cependant, dire que si l'on ne passe pas en ATU de cohorte et que l'on attend l'AMM, des gens sont en situation... Ils seront toujours en situation même avec l'AMM d'ailleurs parce qu'ils seront dans cette situation-là. La survie est la même. Je pense qu'encore une fois, sur un plan général, en fonction des types de pathologies, en fonction des spécialités, nous n'avons pas forcément le même regard. Il est vrai que c'est une situation qui est effectivement très grave. Eu égard aux effets indésirables qui sont décrits et à l'absence d'effets clairs sur la survie globale (heureusement la survie globale n'avait pas été marquée comme critère principal) ça me semble un dossier léger. J'aurais aussi souhaité que l'on nous présente les critères de signes généraux qui avaient été pris en compte.

M. LIARD : Si j'ai bien compris, l'indication concerne des gens qui ont une splénomégalie importante. J'ai vu, dans les essais thérapeutiques, que c'était supérieur à un débord de 5 cm, ce qui ne me semble pas gigantesque. Je voudrais revoir l'indication si c'est possible. Est-ce que dans l'indication on parle de l'importance de la splénomégalie ? Au fond, la seule indication est la splénomégalie handicapante. Cependant, à 5 cm, ce n'est pas forcément un handicap gigantesque.

M. ALBIN : Juste pour corriger : il y a l'IPSS. On ne le met pas. On a dit que l'on incluait les malades qui ont une myélofibrose primitive ou secondaire avec une splénomégalie et un score IPSS supérieur ou égal à 2, ce qui correspond à des critères hématologiques d'une maladie grave. Il faudrait que l'on vous décrive aussi les scores : ce que représente le score IPSS c'est l'atteinte des lignées, le pourcentage de blastes dans la moelle...

M. LIARD : Dans les Comfort I et Comfort II étaient inclus des gens qui avaient un score IPSS de ce niveau-là. A-t-on montré une efficacité là-dessus ?

Evaluateur de l'Afssaps : Le score IPSS dans les essais Comfort I et Comfort II était toujours supérieur ou égal à 2. C'est pourquoi l'on a mentionné ce score dans l'indication de l'ATU de cohorte telle qu'elle vous est proposée, contrairement à ce qui a été proposée par le laboratoire qui n'en faisait pas état.

M. LIARD : Est-ce que le Ruxolitinib a une efficacité en termes d'amélioration de ce score ? C'est suggéré dans l'indication. Je suis étonné de ne pas retrouver véritablement dans l'indication les critères d'efficacité que l'on voit dans les essais.

Evaluateur de l'Afssaps : On aurait pu, effectivement, cibler l'indication sur la taille de la rate. Il était assez difficile de mettre un nombre de centimètres de débord costal ciblant certains patients. On aurait pu dire : une splénomégalie avec un débord costal supérieur ou égal à 15 cm ou 20 cm, ce qui était assez difficilement tenable pour les patients qui étaient juste un peu en dessous. Il était plus logique à mon sens - et peut-être nos hématologues présents dans la salle pourront dire ce qu'ils en pensent - de parler d'un score global de gravité de la maladie qui prend en ligne de compte, certes, la splénomégalie mais aussi tout l'ensemble de la pathologie.

M. LIARD : J'entends bien mais, en toute rigueur, ce n'est pas démontré dans les essais ça. Donc, on donne une indication qui n'est pas démontrée.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est, effectivement, non démontrée dans les essais parce que l'on n'a pas les résultats en fonction du score IPSS. Encore une fois, seuls les patients qui avaient ce score IPSS étaient inclus. Donc, ce ne sont que chez ces patients-là que l'on a des données. Chez ces patients-là, on a les résultats que vous avez vus, c'est-à-dire un nombre de patients extrêmement importants qui répondent. On peut limiter, si vous le souhaitez.

M. CLAUDE : Je vais faire une remarque d'ordre général. Quand on arrive à mettre au point un médicament spécifique d'une activité moléculaire particulière, un pharmacologue ou un toxicologue moléculaire s'attend à voir un résultat miraculeux parce que l'on se dit : on a tapé sur la cible. Là, j'ai l'impression que l'on est un peu loin dans la mesure où... Certes, il y a quelque chose d'extrêmement important et de très handicapant : cette splénomégalie qui s'améliore. Je suis quelque peu surpris sur le plan de la compréhension de ce qui se passe, de voir une hépatotoxicité, de voir des infections urinaires, de voir - semble-t-il - des petits problèmes au niveau du système nerveux central... Je pense que du côté de la firme qui a un potentiel de recherche considérable, ça mériterait qu'ils se penchent un peu sur le mécanisme d'action de ces effets

secondaires qui me paraissent quelque peu aller en opposition de l'originalité et du caractère de découverte de ce type de traitement.

M. VITTECOQ : Absolument. Je pense que ça va faire partie de toutes les réflexions qu'il va y avoir, qu'il a dû y avoir - j'imagine - à la Food and Drug Administration (FDA) et qu'il va y avoir au niveau de l'Europe, bien entendu, parce qu'il ne faut pas s'arrêter là.

M. SCHVED : Est-ce que vous vous rendez compte de ce que c'est que d'avoir une splénomégalie myéloïde avec une rate comme ça ? Est-ce que vous connaissez le handicap de ces patients qui... Il faut le voir ça.

On est loin ; je comprends bien vos préoccupations. Cependant des patients dans d'autres pays ont droit à ce traitement et nous, on va le refuser. Il faut voir à quel point c'est un handicap ces rates monstrueuses. C'est un handicap terrible. Que ça ne prolonge pas la durée de survie, d'accord. Cependant, ça l'améliore quand même. Il faut quand même que l'on pense aux patients plutôt qu'à ces considérations très théoriques.

Mme DENNINGER : Je voulais poser une question à Françoise : est-ce que chez les patients qui ont été traités - ça rejoint un peu ce que dit M. SCHVED - on a demandé le ressenti des patients ? Comme on le fait maintenant chez les hémophiles, comme on le fait chez les patients qui doivent avoir un traitement anticoagulant. Comment se sentent les patients qui ont reçu ce traitement : est-ce qu'ils sont mieux ? Est-ce qu'ils donnent une amélioration de leur condition de vie ?

Evaluateur de l'Afssaps : Les critères secondaires étaient sur les signes généraux, encore une fois : les sueurs nocturnes, les douleurs, l'amaigrissement... Il y a eu une amélioration de tous ces signes généraux. Le ressenti des patients, le patient qui se met à regrossir, à reprendre du poids, qui a moins mal, qui dort mieux la nuit, on peut considérer qu'il se sent mieux.

Mme DENNINGER : Oui, mais leur avis est important, leur ressenti. On le fait dans d'autres études.

M. DOUCET : Ce ne sont pas des considérations théoriques que l'on fait. Ce sont des patients qui maigrissent du fait de leur maladie qui évolue. Pourquoi le gain de poids est-il un effet indésirable ? C'est dans le chapitre « effets indésirables ».

Evaluateur de l'Afssaps : Parce que certains patients ont eu des œdèmes des membres inférieurs, notamment...

M. DOUCET : Ce n'est pas la même chose. Expliquez-vous. Soyez précis à ce moment-là. Œdèmes des membres inférieurs, d'accord, c'est un effet indésirable. Cependant gain de poids, pour moi, chez un patient qui maigrit et qui a une cachexie, c'est plutôt un effet bénéfique.

M. GARDETTE : Ça, c'est lié au mode de recueil des effets indésirables dans les essais cliniques. Le recueil des effets indésirables se fait en fonction des questions qui sont posées. C'est vrai que, de temps en temps, j'ai eu, comme ça, un produit pour lequel on distinguait les douleurs musculaires des myalgies. C'étaient deux secteurs différents, deux effets indésirables différents alors qu'a priori, douleurs musculaires et myalgies, je ne vois pas où est la différence. Ce type de présentation est effectivement lié au mode de recueil qui est utilisé dans les essais cliniques.

M. DOUCET : Comment pouvez-vous juger les signes généraux (puisque le poids fait partie des signes généraux) alors que l'on ne sait pas évaluer d'où vient le poids ? Quand je dis ça, c'est pour répondre à notre collègue du dernier rang. Ce n'est pas du tout pour enquiquiner les gens. C'est parce que je ne suis pas - au fond de moi-même - persuadé qu'on leur apporte une qualité, on les fera « un peu rêver » et tout est bon pour les aider sur le plan psychologique. Il ne faut pas se cacher derrière un médicament en disant : « on va vous donner ça » et ils vont y croire. Finalement, ils auront des effets indésirables qui ne sont, si l'on parle des qualités de vie, pas très acceptables.

M. ALBIN : Juste pour la qualité de vie. Dans le rapport il est dit qu'il y a une amélioration de la qualité de vie qui a été mesurée par le questionnaire QLQ-C30 dans les deux études. Donc, il y a une amélioration de la qualité de vie ?

M. BERGMANN : Trois commentaires. Quand on n'a rien à l'ordre du jour, on peut rester des heures sur des questions accessoires puisque l'on sait très bien que l'on va transformer cette ATU nominative en une ATU de cohorte.

Deuxièmement, quand il y a des spécialistes, ils sont toujours euphoriques (les trois euphoriques ici, c'étaient les trois hématologues) parce qu'ils nous font le coup : « mais moi, je soigne les malades et vous, vous êtes... Vous ne vous rendez pas compte de la gravité des malades parce que vous ne les avez pas devant vous ». Je rappelle que ce qui fait la force d'une commission d'AMM, c'est la pluridisciplinarité et l'homogénéité de l'analyse. C'est finalement parfois les rhumatologues qui sont les mieux placés pour évaluer les médicaments de cardiologie et inversement.

Troisièmement, pour M. CLAUDE : la toxicologie moléculaire est à la médecine ce que le réverbère est à l'alcoolique. C'est fait pour s'appuyer dessus et non pas pour s'éclairer avec.

M. CLAUDE : Ça fait du bien de trouver un réverbère.

M. VITTECOQ : Puisque vous vous livrez à quelques réflexions, il y en a quelques-unes, en tout cas, que ce débat suscite. C'est intéressant, d'ailleurs, de les avoir devant notre directeur général à un moment où l'on est dans des mutations, où des choses vont se passer... Donc, autant que l'on analyse un peu les choses.

Ce que j'analyse là, c'est la confrontation de nos mondes. Vous venez de le dire effectivement. Globalement, quand on prend des décisions sur des sujets très spécialisés, on prend des décisions avec des hyperspécialistes. Je suis un grand avocat de l'aspect pluridisciplinaire. Ceci étant, quand on est sur le guidon, quand on adopte les règles de l'hématologie. Je fais de temps en temps de l'hématologie parce que, dans mon service, je vois plein de malades qui ont des complications infectieuses. Je vois ce que c'est que l'hématologie. Donc, je comprends à peu près les choses.

On ne peut pas, à mon avis, avoir un avis tel que souhaiterait l'avoir M. CLAUDE, sans être totalement rentré dans le dossier. Ça me paraît strictement impossible. On est, bien entendu, obligé de se fonder sur l'avis des groupes de travail qui verront le dossier. J'imagine qu'ils ont commencé à le voir. J'imagine que si la FDA a donné un avis favorable, c'est qu'il y a quelque chose. A partir du moment où la FDA a donné un avis favorable, j'ai du mal à imaginer que l'EMA ne va pas donner un avis favorable ; ça, de façon globale.

Après, on part sur une innovation. C'est une avancée. On est dans une maladie épouvantable (on en a connu quelques-unes). On part de l'innovation : cette mutation. On développe quelque chose. Bien entendu, comme dit M. CLAUDE : on s'attendait à voir un truc extraordinaire. Ce n'est qu'une explication partielle parce que l'on n'a pas tout compris. A partir de là se construisent des édifices avec une autre innovation, une deuxième pour mieux comprendre et ainsi de suite... On est partis de l'innovation et on est sur la déception. Je suis désolé. Même les hématologues qui sont là et qui voient les malades vont le prescrire. Ils vont essayer de définir lequel a le meilleur rapport bénéfice / risque. Ils vont faire ce qu'ils peuvent. Ça, c'est la médecine. Cependant, il y a une déception globale. Entre autres, ce que l'on voudrait, c'est que la survie soit améliorée. On a tellement vu de choses en médecine où la survie n'était pas améliorée, où il y a quand même un bénéfice.

Si on prend l'exemple des antirétroviraux, de toute façon, on a arrêté de regarder la survie. Pourtant tous les malades sont guéris. Donc, c'est vrai qu'il faut pondérer ça. C'est vrai que ça paraît très bizarre de partir de la biologie moléculaire pour finir sur la rate qui a diminué de moitié dans sa taille. Si l'on prend une encyclopédie médico-chirurgicale, on se dit : c'est curieux. Le principal, c'est d'avancer.

Bien entendu, on est des médecins. Les malades ont besoin d'avoir des médicaments. Je comprends que ça diminue la taille de la rate et que ça améliore leur qualité de vie... Je suis assez suspicieux sur la qualité de vie parce que dans les essais thérapeutiques, c'est toujours quelque chose qui est discutable. Il y a un critère que je prends. Il faudrait vraiment rentrer dans le dossier. Est-ce que les patients poursuivent leur traitement ? Sur le fond, dans ce type de pathologie, si les médicaments sont arrêtés assez rapidement, c'est que ça ne sert pas à grand-chose. Si l'on continue c'est que ça doit être utile. C'est de la médecine dans le brouillard. Le principal est que ça avance un peu pour les malades. Donc, tout ça va être regardé.

Ceci étant, c'est une avancée dont on est un peu déçu. On voit difficilement comment on ne peut pas faire l'ATU nominative. Le sentiment, aujourd'hui, est : est-ce que l'on va avoir une AMM ? Si l'on va avoir une AMM, je pense qu'il est beaucoup plus logique de faire une ATU de cohorte qui va permettre d'engranger des données. Un des intérêts de l'ATU de cohorte est de pouvoir anticiper le meilleur usage qui va en être fait. Au moins, si ça peut aider à anticiper, voir les pièges qu'il y a et le meilleur usage... Dans ce genre de situation où l'on a une déception, on est des avocats pour que ça avance. Le service médical rendu, le jour où il va être vu par la commission de la transparence, va être du « bof bof ». Derrière il y a plein de choses qui nous gênent. Ça va avoir un prix ; n'en parlons pas. Cela va avoir un prix quand même.

M. DOUCET : Est-ce qu'il y aura un financement aussi ?

M. VITTECOQ : Ce n'est pas notre problème.

M. DOUCET : Je sais, ce n'est jamais notre problème. Mais est-ce qu'il y aura un financement ?

M. VITTECOQ : Il va être comme tous les médicaments.

M. DOUCET : Il y a certains produits que l'on a accepté récemment qui n'ont toujours pas de financement. Je comprends le souci qu'il peut y avoir vis-à-vis des patients. Cependant, il faudra pouvoir assurer après.

Je reprends aussi autre chose : ces patients-là ne vont pas qu'en hématologie. On en a qui viennent dans les services de médecine interne ou de gériatrie. Quand on est en difficulté avec leurs effets indésirables...

On a le coup de téléphone de l'hématologue. Les hématologues n'ont pas le temps ; ils sont surchargés. Donc, ce sont des avis téléphoniques à continuer ceci, continuer cela, arrêter cela... Je pense que l'on n'est pas dans de la bonne condition.

M. VITTECOQ : Là, on reste dans la gamme des produits. On verra après dans le groupe Conditions de Prescription et Délivrance (CPD) j'imagine... Mais sur une prescription qui est oncohématologique. Si en gériatrie vous avez ce genre de malade-là, il va être obligé de changer de case - à mon avis - pour être dans le suivi. C'est aussi l'intérêt de l'ATU de cohorte de se roder à ça.

M. DOUCET : Non, c'est dans le cadre du suivi M. VITTECOQ. C'est-à-dire que ces malades-là ont le traitement. Cependant, lorsqu'ils ont les effets indésirables (il n'y a pas toujours de la place, c'est logique) il faut... C'est pour cela que j'insiste sur le fait que l'on ait aussi une vision qui n'est pas celle des hématologues. On a une vision du vécu de ces patients qui sont souvent des gens très âgés et qui, effectivement, sont très fragiles.

M. VITTECOQ : Beaucoup vont mourir. Ils vont survivre un peu et ils survivront avec ce médicament-là. C'est pour ça qu'à mon avis, l'intérêt de l'ATU de cohorte est de savoir le suivi de ces malades-là. C'est ça le gros intérêt. En pratique : savoir si l'on a les trois quarts qui arrêtent au bout de quatre mois (auquel cas, ce sera un peu différent entre les essais cliniques et l'ATU ou si, inversement ils continuent. A moins que les hématologues ne fassent n'importe quoi, c'est qu'il y a un petit bénéfice derrière. En tout cas, ce qui m'intéresse beaucoup c'est ce qu'a dit Françoise tout à l'heure : il y d'autres essais cliniques qui sont en cours à l'heure actuelle. Donc, on voit qu'il y a une porte qui s'ouvre. C'est ma réflexion globale. Je ne sais pas si ça vous inspire d'autres choses ?

M. MARANINCHI : Deux remarques. C'est une médecine qui est heureusement ou malheureusement guidée à la fois par un syndrome clinique sévère et un test moléculaire. Le test moléculaire qui est le plus fréquemment pratiqué en France est : l'analyse des mutations de JAK. Il y a plusieurs centaines de milliers de personnes. Il est tentant, effectivement, quand il y a une association d'un syndrome clinique et de l'identification de cette mutation qui a un test diagnostic assez important, d'offrir un inhibiteur possible de la voie JAK.

Par rapport à la déception de la cible moléculaire, l'histoire de la leucémie myéloïde chronique est très particulière parce que c'est une translocation dans une voie et une inhibition très spécifique. Là, on a un inhibiteur de kinase comme les autres. Vu la quantité de voies de kinase, il y a aussi pas mal de possibilités de les contourner sur le plan moléculaire. Par contre, le dénominateur commun d'une découverte diagnostique reliée à un syndrome est que cette mutation est associée à une myélofibrose, ce qui est quand même... Il y a toutes ces conséquences. Vous le savez, c'est aussi pour des raisons pratiques et humaines... Il n'y a pas eu encore de preuves comme quoi ça faisait régresser la myélofibrose. Tous les essais cliniques actuels testent cette hypothèse dans les phases beaucoup plus précoces de la myélofibrose très établie. Même après une greffe de moelle, il faut environ cinq ans avant qu'il n'y ait une petite amélioration de la fibrose de la moelle.

En ce qui concerne le prix, le coût, la prise en charge, on est dans un système régulé tout de même. C'est-à-dire, un accès est donné au médicament, aussi bien au niveau de l'ATU qu'après la mise sur le marché. Il y a eu des financements qui y avaient été dédiés dont le montant est déterminé après le passage à la Haute Autorité de Santé (HAS) par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). La petite ambiguïté est sur les ATU de cohorte (en gros, sur les ATU payantes ou non payantes)... Nous incitons évidemment les firmes à rendre le médicament non payant, notamment concernant l'ATU de cohorte puisqu'il n'y a pas de raison. Ce n'est pas réglementairement obligatoire et on ne peut pas s'opposer. Je vous rappelle que c'est un traitement per os. Les patients ne vont pas payer de leur poche ; ça, c'est strictement impossible.

Comme l'a dit tout à l'heure notre président, après il y a tout un travail sur les conditions de prescription et de délivrance de cette catégorie de produit : doit-il être en officine ? Doit-il être en Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) (on l'a vu pour Gilénia) ? Maintenant il y a des tas de drogues innovantes qui sont per os. Ce n'est pas parce que c'est per os que c'est simple et que ce n'est pas dangereux (parce que plus on a des ciblage difficiles)... Ça va poser toutes ces questions sur l'organisation des soins et des conséquences. Pire, ce sont des maladies chroniques ; ils risquent de le prendre pendant des années.

Pour toutes ces raisons, on tient à avoir des ATU de cohorte parce que ça nous permet déjà d'avoir une vue par anticipation de l'impact sur le système sanitaire et de l'impact aussi sur le bénéfice des patients.

M. CLAUDE : Une question qui n'est pas moléculaire - ça fera plaisir à Monsieur Bergmann - et qui concerne les médecins que je ne suis pas : n'est-il pas finalement concevable que la survie ne soit pas prolongée dans la mesure où il s'agit d'une pathologie de type que l'on a dès sa naissance et qui va correspondre, probablement, à l'apparition dans l'organisme de lésions de divers types, inconnues mais qui, de toute façon, ne pourront pas être réparées après 65 ans d'accumulation de ces lésions inconnues ?

N'est-il pas anormal que, finalement, les gens ne vivent pas plus vieux parce qu'ils ont accumulé dans leur organisme une telle somme de lésions inconnues et que c'est trop tard ?

Mme DENNINGER : N'est-ce pas une mutation acquise, la mutation V617F sur JAK2 ? C'est acquis. C'est la seule.

M. SCHVED : Une mutation somatique, ça n'a rien à voir ; ce n'est pas une pathologie de naissance. Non. Vous en savez plus que la science.

M. VITTECOQ : On ne sait pas parce que ça veut dire qu'il faudrait commencer le traitement très tôt.

Il faut que l'on se prononce. Vous voulez voter par écrit ?

M. DOUCET : Non parce que voter par écrit...

M. DIQUET : Je suppose qu'on le reverra lorsqu'il sera question de l'AMM.

Il y a des détails, en particulier, concernant les interactions. Ce n'est pas le propos aujourd'hui. J'en suis bien conscient. Cependant, il y a quand même quelques faiblesses voire quelques contradictions dans la rédaction telle qu'elle est proposée au niveau du paragraphe 4.5. Ce n'est pas un objet déterminant dans le cadre de l'ATU de cohorte.

M. VITTECOQ : Vous ne le verrez pas, sauf si vous allez dans le groupe de travail ou dans le groupe interaction... Vous ne le verrez pas puisque, globalement, l'avis partira du groupe de travail pour aller vers l'Europe. Il reviendra ici pour les conditions de prescription et de délivrance puisque c'est notre mode de fonctionnement. Je pense que l'on peut, éventuellement, le critiquer. Ce serait intéressant que l'on reprenne une discussion collégiale à ce moment-là. Notre système ne fonctionne pas comme ça à l'heure actuelle.

Vous voulez un vote écrit ou à main levée ? Main levée.

M. DOUCET : De toute manière, les dés sont jetés. A la limite, est-ce que l'on a vraiment besoin de se prononcer ? La décision est déjà prise.

M. VITTECOQ : Si vous voulez que l'on fasse un vote écrit, on fera un vote écrit.

Est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés à la demande d'ATU ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Des gens opposés ? Une personne. Des gens qui s'abstiennent ? OK.

Résultat : 19 voix pour - 1 voix contre – 2 abstentions.

▪ Proposition d'adoption de référentiels de bon usage hors AMM

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

Une première situation est le rituximab dans les lymphoproliférations Epstein-Barr Virus (EBV) postgreffe. On avait accordé, en 2008, un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) avec la première situation : lymphoprolifération liée à une infection à EBV postgreffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organes solides. On a réévalué ce protocole thérapeutique temporaire en 2012. On a estimé que le traitement de la lymphoprolifération pouvait faire partie de l'AMM puisque dans l'AMM, il y a les lymphomes non-hodgkiniens. Par contre, pour la prophylaxie d'une lymphoprolifération, on est en insuffisance de données.

- Dans les greffes d'organes solides, on a une étude chez l'adulte : chez neuf patients.
- Dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques, chez l'adulte on a : quatre études avec des petites séries qui vont de trois à quinze patients et chez l'enfant : deux séries de huit patients avec des résultats inégaux.

On a une insuffisance de données. Il y avait quand même un consensus professionnel pour dire que dans la prévention de la lymphoprolifération, le rituximab était utilisé en pratique et que l'on surveillait l'apparition du virus pour pouvoir intervenir précocement. Pour autant, on nous demande de voir s'il y a un rapport bénéfique / risque favorable sur des données publiées. Il n'y a pas de niveau de preuves fort dans cette situation.

M. ALBIN : Je voudrais donner le point de vue des hématologues, de ce qui s'est passé au Groupe de Travail Oncologie-Hématologie (GTOH). Il y avait un consensus pour émettre un avis favorable du GTOH. On a bien conscience que les données ne sont peut-être pas suffisamment solides pour avoir un PTT.

Néanmoins, je voudrais attirer votre attention sur la difficulté de conduire une étude dans ce contexte où l'on parle de prophylaxie vis-à-vis de l'émergence d'un syndrome lymphoprolifératif (prophylaxie par le rituximab) quand on a une réactivation du virus de l'EBV chez ces patients. C'est vrai qu'il est difficile de conduire une étude randomisée. Le sentiment général est que le médicament a sa place et qu'il est d'importance pour, en tout cas, la communauté hématologique.

M. RICHE : D'un autre côté, il faut comprendre qu'à partir du moment où l'on engage la responsabilité de cette collectivité puisqu'il y a une analyse scientifique qui est faite, on peut très bien comprendre. De plus, il reste - et je vous le rappelle, je le dis à chaque fois - la possibilité de justifier un traitement lorsque... La nouvelle loi le précisera de la même façon ; le nouveau décret sur le contrat de bon usage permet toujours cette prescription, par exception justifiée. Je crois que c'est un des privilèges que nous avons dans ce pays et qui est extrêmement important. Effectivement, pour nos collègues cliniciens, dans un certain nombre de circonstances avec des pathologies très orphelines, il peut y avoir des attitudes justifiées au cas par cas. Cependant, il y aura peut-être une réflexion à faire, quand on est sur ce type de pathologie, par les réseaux de soin, les agréments... Ça, c'est un autre débat.

Evaluateur de l'Afssaps : L'objectif est que ça puisse rentrer dans l'AMM et que l'on ait une étude assez solide pour faire rentrer cette situation qui semble, en pratique, marcher, bien qu'il y ait des résultats contradictoires dans l'étude COMOLI 2007 (l'avant-dernière) il y a quand même eu, malgré le traitement en prévention par le rituximab, quatre lymphoproliférations sur huit enfants greffés.

M. BAKCHINE : J'avais une question à propos du rituximab dans ce cadre-là mais en général. A l'occasion de discussions que j'ai eues avec des collègues rhumatologues et internistes qui utilisent beaucoup ce produit-là dans certaines pathologies, on a confronté nos expériences concernant les risques de Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) donc, de surinfection à virus JC. Il semble que dans des usages assez prolongés, le risque soit, par exemple, assez inférieur à ce que nous voyons dans des produits de type Tysabri (Tysabri, je rappelle c'est à peu près un cas sur deux mille). L'expérience en rhumatologie est un cas sur vingt-cinq mille à peu près. Donc, c'est présent mais relativement plus rare.

Ma question est : est-ce que l'on a une idée du risque dans ce type d'indication ? Ce que j'ignore totalement c'est : quelle est la durée d'usage de ce produit dans ce cadre-là, puisqu'il semble que le risque, pour le PML, soit lié à une durée d'usage ?

M. ALBIN : C'est une à deux injections de rituximab.

M. BAKCHINE : D'accord. C'est très court.

M. VITTECOQ : Je sens un petit malaise sur la situation où l'on se trouve. Je me dis ceci de votre sentiment, de ce que vous exprimez... Je trouve que ce dossier est intéressant après le précédent que l'on vient de voir dans la pathologie hématologique complexe... Je pense que ce que l'on nous demande ici c'est d'accompagner les médecins, les malades... On peut, de temps en temps, s'affranchir d'incertitudes et dire : « après tout, on va y aller en préAMM, donc on va faire une ATU. On a vu qu'on était déçu par le développement mais enfin, bon. On verra bien ce que dira l'histoire. A la limite on saura arrêter s'il faut s'arrêter ».

La France est un pays fantastique parce que c'est un pays qui s'est payé les ATU qui n'existent pas ailleurs et qui se paye des postAMM avec les PTT. On est les seuls au monde à faire ça. On fait un peu de l'accompagnement. On est critiqué pour faire trop d'accompagnement. On ne le fait pas pour les industriels. On le fait pour les malades. Cependant, à un moment, il faut qu'il y ait des contrats qui soient clairs. C'est-à-dire que, si l'on est déçu des ATU, on arrêtera. Ça n'ira pas à l'AMM si l'ATU de cohorte nous aura montré qu'il faut arrêter ça, prendre telle précaution. Si, au bout d'un certain temps en postAMM, en PTT, on n'arrive pas à démontrer quelque chose, je suis désolé. Tant pis. On n'a pas démontré, on n'a pas démontré. Je me souviens des discussions que l'on avait avec l'Institut National du Cancer (INCa) avec la Direction Générale de la Santé (DGS) au moment des PTT où l'on nous disait : « vous n'aurez pas le courage d'arrêter les trucs si jamais ça ne marche pas ». Je pense qu'il faut avoir ce courage-là. Si l'on ne l'a pas, à un moment, on met tout un système en l'air ; on va dire que l'on fait n'importe quoi. A partir du moment où l'on est convaincu que ça n'apporte pas grand-chose, que ça n'apporte pas ce que l'on en attendait, il faut savoir l'arrêter. C'est ma réflexion. Sinon, on perd de la crédibilité. Je comprends que des gens qui ont fondé des espoirs... Comme le disait M. RICHE, ça peut être utilisé, à ce moment-là, sur l'indication. On le marque dans le dossier. On a eu le courage de le faire. On verra comment l'assurance maladie fera au cas par cas. La collectivité fait le constat que : « ben non, on est déçu ». Je ne sais ce que vous en pensez mais c'est du provisoire.

M. RICHE : Je rappelle que le PTT est une généralisation, une automatisation de la prise en charge. C'est-à-dire qu'à la limite, on pourrait presque dire que c'est plus facile à utiliser donc, ça demande moins de spécialisation. En faisant du justifié (en sachant bien entendu que l'assurance maladie va contester le justifié

comme ça n'importe où, n'importe comment)... Par contre, ça a tendance à resserrer l'utilisation de ces produits quand il y a de la justification pour qu'elle soit pertinente dans des centres déjà plus spécialisés. Je pense que c'est l'ébauche d'un parcours de soins qui se mettra en place progressivement (qui s'est déjà mis en place dans plein de choses) mais qui se généralisera quand on est dans des pathologies quelque peu délicates. A ce moment-là, ce sera réservé à certains collègues qui ont la pertinence clinique pour pouvoir justifier l'utilisation de médicaments qui sont un peu borderline en termes de démonstrations scientifiques.

Evaluateur de l'Afssaps : Le PTT ne dynamise pas la recherche. Finalement, il y a un confort dans cette dérogation. Pendant ce temps-là, on n'a pas accumulé de données qui nous permettraient de basculer à des niveaux de preuves plus importants.

M. BERGMANN : Je n'ai pas bien suivi. La population cible, l'indication ça sera qui ?

Evaluateur de l'Afssaps : Il n'y a plus de PTT.

Au début, on avait fait un PTT assez large qui était lymphoprolifération, sans préciser si c'était le traitement ou la prévention. C'est surtout utilisé, je pense, en prévention.

M. ALBIN : La population cible sont les patients qui ont une réactivation de l'EBV qui se maintient malgré la baisse de l'immunosuppression.

M. BERGMANN : Donc, c'est déjà du curatif ?

M. ALBIN : Non. Ils n'ont pas de maladie. C'est en prévention du syndrome lymphoprolifératif chez les patients greffés qui ont une réactivation de l'EBV.

M. BERGMANN : Ça veut dire que l'on va suivre leur antigénémie EBV ?

M. ALBIN : Oui.

M. BERGMANN : Quand elle remonte, on va les traiter ?

M. ALBIN : On les traite.

C'est du préventif.

M. BERGMANN : C'est quel pourcentage des malades greffés ?

M. ALBIN : Le centre qui en fait beaucoup et qui a publié... C'est Mme Véronique LEBLOND à la Pitié-Salpêtrière. Je peux vous lire son message : « Pour les greffes d'organes, il n'y a, dans notre expérience, que 15 % de réactivation et peu qui nécessitent le Mabthera. Pour les greffes de moelle, la baisse de l'immunosuppression n'est pas efficace. Le Mabthera est très utile : une à deux injections au maximum ».

M. BERGMANN : Est-ce chez tous les greffés de moelle ? Il a dit 15 % pour les greffes d'organes mais est-ce que c'est aussi 15 % pour les greffes de moelle ?

M. ALBIN : Ce n'est pas tous les greffés de moelle. C'est uniquement les greffés de moelle EBV+ et ceux qui réactivent l'expression de l'EBV.

M. VITTECOQ : On voit bien dans le débat : votre situation est assez inconfortable. Vous êtes le GTOH, vous êtes la commission de transparence... On voit bien le piège terrible dans ce que vous venez de dire : « le centre qui en fait le plus me dit que... » Je suis désolé. Est-ce qu'il y a un centre que... Il doit être acteur d'une recherche et aller au bout de cette recherche. S'il est convaincu... A la limite on peut très bien faire un recours. Si Mme Véronique LEBLOND n'est pas satisfaite de la décision que l'on prend aujourd'hui, elle vient nous faire un exposé pour nous convaincre mais la littérature n'est pas convaincante...

M. ALBIN : Pour répondre sur le caractère multicarte : j'appartiens à la commission de transparence. Il se trouve que je suis aussi au GTOH. Il y avait ce dossier ce matin, j'ai pris la liberté d'interviewer les référents pour avoir les dernières informations. Je ne suis pas choqué.

M. VITTECOQ : J'apprécie beaucoup et j'admire, d'ailleurs, votre clarté, parce que vous êtes dans une situation inconfortable. Comme je l'ai dit tout à l'heure : le jour où le dossier précédent va passer à la commission de transparence, il va se faire allumer en disant : « ça ne sert à rien, ça diminue la taille de la rate, c'est vraiment nul ». Notre monde est difficile ; on le sait. Un dossier a toute une vie depuis... Il est évident qu'il faut que la vie s'arrête s'il n'est pas clair.

M. RICHE : Pour tenter de le clarifier, ce qu'a dit Nathalie est très important en termes de recherche. On est sur des populations extrêmement petites qui font que l'on n'a pas de pertinence des publications : zéro sur trois, sur quinze, zéro... Vous voyez que c'est très difficile de montrer quelque chose. De plus, quand on a cette automatisation de la prise en charge, je crois qu'il y a encore moins de stimulation à progresser. Je ne sais pas ce qu'en pensent les défenseurs de l'essai.

Evaluateur de l'Afssaps : Vous êtes d'accord ?

Sur l'utilisation hors AMM d'immunoglobuline. Je vais vous dire trois chiffres que je viens de lire récemment. Les dépenses de la liste en sus (les médicaments qui sont sur la liste hors Groupe Homogène de Séjour (GHS) et qui font l'objet de nos protocoles thérapeutiques temporaires) ont été de 4 milliards d'euros en 2010, ce qui était une progression attendue. On avait fixé 3 % d'augmentation. On était dans le chiffre attendu ; c'est quand même 4 milliards. Dans ces 4 milliards, pour les médicaments il y a : 2,6 milliards de dépenses soit 10 % pour les immunoglobulines.

J'ai introduit mon sujet pour vous dire que les immunoglobulines représentent un gros poste de dépense de la liste hors GHS.

M. VITTECOQ : Ce n'est pas votre rôle. Votre rôle est de savoir si ça sert à quelque chose.

Evaluateur de l'Afssaps : Je vous reparle d'un dossier que je vous avais déjà présenté : érythroblastopénie associée à une infection par le parvovirus B19. On estime que les immunoglobulines peuvent avoir un intérêt, puisque la moitié des adultes ont rencontré le virus et que dans les immunoglobulines, des anticorps vont pouvoir être efficaces. On avait donné un avis favorable en octobre 2010 avec des doses qui diffèrent selon que l'on est en insuffisance rénale ou pas, et des données bibliographiques qui étaient des petites séries de cas mais qui montraient l'intérêt du produit. On avait dit que l'on était d'accord sous réserve qu'il y ait mise en place d'un suivi.

Je vous présente le suivi parce que vous aviez souhaité le voir. C'était compliqué de mettre en place ce suivi parce que l'on a fait intervenir un coordonnateur, des laboratoires pharmaceutiques pour financer le suivi et nous. On essaye de faire une convention à trois.

M. VITTECOQ : Les laboratoires étant multiples, j'imagine. C'est ça ?

L'objectif principal correspond aux critères d'efficacité des immunoglobulines :

- la disparition de l'érythroblastopénie et
- la correction de l'hémoglobine.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est un suivi sur six mois. Il y a un contrôle sur :

- les critères de la Numération Formule Sanguine (NFS) ;
- les réticulocytes ;
- le myélogramme au diagnostic (si jamais il n'y n'a pas de réponse au niveau de la NFS, ils feront un myélogramme pour voir s'il y a des érythroblastes) ;
- la sérologie du parvovirus ;
- les effets indésirables et
- la clearance de la créatinine pour surveiller le traitement par l'immunoglobuline.

Le PTT, vous aviez déjà dit que vous étiez d'accord pour l'accorder.

M. VITTECOQ : Oui. En octobre 2010, on a dit : « OK et en plus de ça, ils font un suivi ». On est en février 2012 - ce n'est pas une critique - c'est-à-dire un an et demi après, on nous suggère le suivi. Ça peut être ça.

Evaluateur de l'Afssaps : Exactement.

M. VITTECOQ : On est obligé de se retirer puisque l'on a un lien d'intérêt, étant salarié de l'Assistance publique. C'est encore autre chose ça.

Ce suivi-là va être suffisant.. Ce dossier est un peu différent du précédent. L'érythroblastopénie à parvovirus B19, c'est sûr que ça marche. Le problème est que ça n'intéresse pas les laboratoires. Ils s'en foutent d'avoir une AMM. Il faudrait le transformer en une AMM.

Evaluateur de l'Afssaps : D'ailleurs, l'intérêt d'avoir un laboratoire est qu'ils auront toutes les données et qu'ils pourront faire quelque chose.

M. VITTECOQ : D'accord.

Evaluateur de l'Afssaps : Quand on ventile entre tous les laboratoires, je ne sais pas ce que chacun pourra faire.

M. VITTECOQ : Ce dossier est suffisamment robuste pour le...

Evaluateur de l'Afssaps : Je ne sais pas si l'étude de ce suivi pourra...

M. VITTECOQ : C'est l'intérêt de ce suivi... Si ! Je vais aller jusqu'au bout mais en dépit de la télévision, c'est que l'on s'en fout. On s'en fout parce que je suis sûr que ça marche. Je voudrais que ça collecte suffisamment d'informations pour que l'on ne dise pas, quand un dossier va arriver : « Ah non, c'est dommage ! Ils n'ont même pas regardé ça ou ça ». Il faut qu'il soit vu, à mon avis, sous l'angle des conditions pour octroyer une AMM dans deux ans, quand on aura les données. C'est surtout ça. Qui est-ce qui gère ça ?

Evaluateur de l'Afssaps : Le critère était... Puisque le diagnostic d'érythroblastopénie est la réticulocytose et, au myélogramme, les érythroblastes. Là, on a les chiffres de départ et les... C'est en ouvert et c'est non comparatif. D'un autre côté, je ne pense pas qu'il y ait de traitement de référence comparateur.

M. LIEVRE : Je voudrais savoir qui va remplir cette Electronic Case Report Form (ECRF)-là ? Il y a sept pages pour le départ, sept pages de cahier d'observation électronique. Quand on paye les centres, ce n'est déjà pas très facile d'avoir le retour correct. Je ne vois pas quelle est la force que l'on peut avoir pour obliger les médecins qui prescrivent les immunoglobulines dans cette circonstance à remplir ce truc-là ? On va avoir, éventuellement, un biais de sélection terrible parce que l'on va le remplir pour certains patients et pas pour d'autres. Ceux qui vont jeter l'éponge, à mon avis, vont être les plus nombreux. C'est extrêmement lourd. Demander aussi si tout est pertinent... Est-ce qu'il y a eu une réflexion sur les objectifs réels de ce recueil ? On recueille tous les détails possibles mais est-ce que ça va servir à quelque chose ? Est-ce que ça va être analysé ? Si l'on fait remplir des données à des médecins, il faut savoir à quoi ça va servir ? Quelle est l'analyse qui va en être faite ? Avant tout, il faudrait savoir quel est l'objectif de l'étude ? Quelle est la question que l'on se pose et à laquelle on veut répondre ? Ça peut peut-être réduire considérablement le nombre des données ; ça serait une page ou deux. Avec une forte incitation, on peut espérer que les médecins vont le remplir. Cependant, là, comme ça, je peux vous dire que ça ne va pas être rempli.

M. VITTECOQ : L'objectif pour moi, est ce que j'ai dit tout à l'heure ; c'est-à-dire : aller vers une AMM. Il faut remplir un dossier pour que ça corresponde... C'est un dossier d'AMM qu'il faut faire. On n'est pas obligé d'être très exigeant mais il faut savoir le minimum dont on aurait besoin pour transformer ça en une AMM.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est une petite population estimée à 40 patients par an. C'est assez captif avec le seul centre de référence de Cochin qui dédie un Contract Research Organisation (CRO) pour voir si les cahiers sont bien remplis...

Au départ c'est peu mais après ce n'est pas compliqué : le suivi à M1, M6 et...

M. LIEVRE : Je suis d'accord sur le suivi. Le suivi n'est pas très compliqué mais il faut connaître l'intérêt de chaque paramètre qui est enregistré.

Evaluateur de l'Afssaps : On peut rediscuter de ça.

M. LIEVRE : La tendance dans ce genre de cahier d'observation est de recueillir tout ce qui est utile de temps en temps pour la clinique, pour suivre les patients, pour décrire les patients...Après, que fait-on ? C'est toujours la question. Je ne suis pas du tout certain que ça permette de construire un dossier d'AMM correct.

M. RICHE : La remarque de M. LIEVRE est intéressante. La réponse de Nathalie me semble correcte, en ce sens qu'effectivement on est devant une population très captive. Comme c'est très captif, avec un certain suivi de vérification, en regardant ce que devient cette autorisation temporaire, on peut espérer. Votre remarque est fondamentale et capitale. Elle doit être un objectif de la réflexion. On va être amené à gérer beaucoup plus de hors AMM de ce type. Comme le dit Nathalie, l'objectif c'est l'AMM. Il y a des structures dans cette maison qui existent déjà (on est dans le cadre de l'Europe...). Il y a des structures pour le conseil au développement. Il y aura peut-être à procéder dans le futur...

On est sur très peu de patients et sur une population très captive. C'est un cas particulier. Peut-être que l'absence de réponses aux questions que vous vous posez n'est pas forcément un handicap majeur pour que ça se passe correctement cette fois-là. Cependant, si l'on était sur plusieurs centres... Votre remarque serait tout à fait applicable et justifiée si l'on était dans un cadre moins exceptionnel que celui-là ; pour que nous ne nous trouvions pas devant le fait d'être obligé de constater que l'on n'a pas fait ce qu'il faut. Pour le futur, il faut que, ces protocoles, quand il y en a, soient validés suivant un certain processus qui n'amène pas ces questions-là lors de la phase finale.

M. VITTECOQ : Il faut que ça passe dans le groupe de travail qui, normalement, verra le dossier au moment des immunoglobulines AMM.

M. RICHE : Vraisemblablement. Il y a quelque chose à réfléchir. Là, on est dans un cas très particulier (40 patients, un centre de référence). Votre remarque serait très justifiée si l'on était dans une situation plus large.

M. LIEVRE : Les patients ne sont traités que dans ce centre ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non.

M. LIEVRE : C'est évident. Ce genre de suivi, ce genre de registre (finalement c'est un registre) n'a d'intérêt que s'il est exhaustif. Là, on peut en tirer quelque chose. A l'heure actuelle, je ne connais qu'un seul registre exhaustif : celui des Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). Là, on a l'exhaustivité dans le registre. Plus de 4 000 valves ont été implantées et toutes ont fait l'objet d'une entrée dans le registre. Cependant, le registre est considérablement plus simple que ça. De plus, il y a une obligation très forte pour les médecins de le remplir parce que sinon, ils ne sont pas remboursés. Ça coûte quand même... Un TAVI, en gros, c'est 36 000 euros. C'est plus qu'une incitation, c'est une obligation. Là, on a l'exhaustivité.

Evaluateur de l'Afssaps : Là, c'est pareil. Le protocole thérapeutique est accordé sous réserve que les patients rentrent dans ce suivi. Je ne vous ai pas dit que les immunoglobulines vont faire l'objet d'un contrôle par les Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) pour l'année 2012. Il va y avoir des contrôles. C'est un produit traceur.

M. RICHE : Pas rempli égale pas payé.

M. LIEVRE : D'accord. Il faut quand même revenir sur le cahier d'observations pour savoir ce qui est vraiment indispensable, quels sont les objectifs précis pour ne pas surcharger de trop de travail ces médecins.

M. DIQUET : Pour aller dans le même sens que ce qui vient d'être dit : certains items ne correspondent pas à ce qui est publié par la HAS. Par exemple : estimation de l'insuffisance rénale avec créatininémie calculée par la formule de Cockcroft, début janvier, la HAS a publié tout un long dossier pour expliquer qu'il ne fallait plus l'utiliser.

M. VITTECOQ : A revoir.

Evaluateur de l'Afssaps : Une nouvelle situation que je ne vous avais pas présentée mais que je vous présente en même temps qu'une proposition de suivi : c'est le traitement anténatal de la thrombopénie fœtale par allo-immunisation fœto-maternelle antiplaquettaire.

Ce sont des mères qui développent des anticorps contre les plaquettes qui, en fait, viennent du père. Il y a l'hérédité du père. Des études comparatives - je vous les présente après - montrent qu'il y a un intérêt à transfuser des immunoglobulines. La dose - je me suis trompée dans le... ce n'est pas très grave - n'est pas tout à fait la même. Si l'on a un antécédent d'enfant qui a déjà eu une hémorragie cérébrale (parce que le risque majeur, quand on a une allo-immunisation antiplaquettaire, est que l'enfant, à la naissance, ait une hémorragie cérébrale parfois mortelle) on tape un peu plus précocement pendant la grossesse. On démarre le traitement par immunoglobuline vers la 16^{ème}, 18^{ème} semaine jusqu'au terme. Quand on n'a pas d'antécédent, on démarre à la 20^{ème}, 22^{ème} semaine de grossesse jusqu'au terme. On associe un corticoïde après, à partir de la 30^{ème}, 32^{ème} semaine. C'est le protocole thérapeutique qui est proposé. L'objectif du suivi est de :

- titrer les anticorps maternels et
- regarder l'état clinique de l'enfant à la naissance.

Je vous montre les études qui supportent le protocole thérapeutique puisque c'est la première question que je vous pose. On vous propose de donner un avis favorable. Il n'y a pas d'études très comparatives. C'est toujours immunoglobuline versus immunoglobuline plus un corticoïde. La troisième étude est une recherche de dose. Sinon il y a d'autres études ouvertes, beaucoup d'études rétrospectives... Toutes montrent qu'il n'y a pas d'hémorragie cérébrale quand on donne une immunoglobuline. C'est un critère fort.

M. VITTECOQ : Ça arrive souvent ça ?

Evaluateur de l'Afssaps : Dix patients par an.

Evaluateur de l'Afssaps : Le suivi de la mère pendant la grossesse :

- à la 12^{ème} semaine de grossesse, titrer les anticorps antiplaquettaires pour voir s'il y en a,
- initier le traitement par l'immunoglobuline,
- faire un titrage toutes les trois semaines, juste avant l'accouchement et avant la sortie de l'hôpital.

Le suivi de l'enfant est à la naissance. Jusqu'à sa sortie de l'hôpital. On fait un bilan et on regarde sa numération et surtout ses plaquettes.

Mme KAPLAN de l'Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS), qui finance préférentiellement ce suivi, est le coordonnateur de l'étude. Les laboratoires interviennent très peu pour le financement.

M. VITTECOQ : Je pense que l'on ne peut être que d'accord. Là aussi, même chose, l'objectif ce sera - puisque visiblement ça marche - de conforter ça dans une AMM.

Evaluateur de l'Afssaps : Toute la difficulté est de savoir : quand est-ce que l'on commence ? Est-ce que l'on commence à la 16^{ème}, à la 20^{ème}, un peu plus tard ? A partir de toutes les données qu'ils ont récoltées, ils pensent qu'il y a un intérêt à commencer vers la 20^{ème} semaine en gros ; un peu plus précocement si l'on a déjà eu un enfant qui a été atteint parce que l'on a une forte probabilité que ça recommence. Donc, ils commencent un petit peu plus tôt. C'est un peu empirique tout ça.

M. VITTECOQ : Les cibles sont des femmes qui ont déjà eu un accident hémorragique, c'est ça ?

Evaluateur de l'Afssaps : Quand il y a déjà eu des grossesses avec des enfants ou qui ont eu une hémorragie cérébrale, ou qui ont eu un problème d'allo-immunisation antiplaquettaire. C'est la deuxième grossesse à partir de laquelle on commence à traiter.

Evaluateur de l'Afssaps : On ne peut pas le savoir si jamais il n'y a pas eu un enfant avant. Il y a aussi des familles ; ça peut être la sœur aussi. Donc, on regarde.

- **Médicaments en rhumatologie et antalgie**

M. VITTECOQ : Le Zyloric est reporté.

- **Médicaments anti-infectieux**

Evaluateur de l'Afssaps : Boostrixtetra est un vaccin qui a une AMM européenne dans le cadre d'une reconnaissance avec l'Allemagne comme Etat membre de référence. C'est un vaccin diphtérique, tétanos, coqueluche, poliomyélite qui a l'AMM chez les sujets à partir de l'âge de quatre ans. En France, les recommandations sont des vaccins de l'adulte en rappel et des vaccins de l'adulte.

Il y a eu deux demandes de variation :

- Une mise à jour de la rubrique 4.8 des effets indésirables à partir de nouvelles données combinées d'étude clinique et de surveillance postcommercialisation avec ajout d'effets indésirables essentiellement rapportés peu fréquemment et essentiellement au cours des essais cliniques. Il y a eu aussi un ajout d'effets indésirables qui sont rapportés avec le vaccin Boostrixtetra, diphtérique, tétanos, coqueluche qui n'est pas commercialisé en France. C'est une AMM européenne. Ça a été rajouté dans la rubrique du vaccin Boostrixtetra.
- L'autre variation - il n'y a pas eu de problème particulier - est pour la coadministration à vaccin papillomavirus Cervarix. Cette modification a déjà été approuvée par l'EMA pour le vaccin Cervarix. C'était sur la base des mêmes données. Il y avait eu un avis favorable du Committee for Medicinal Products for Human (CHMP) en juin 2009 avec une décision de la commission européenne en juillet 2009.

Le deuxième vaccin est le Repevax de Sanofi Pasteur MSD. C'est également un vaccin diphtérique, tétanos, coqueluche, poliomyélite chez l'adulte, également dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle avec le même Etat membre de référence qu'est l'Allemagne. Cette variation visait à ajouter, dans la rubrique 4.2, la possibilité d'utiliser Repevax chez des sujets présentant des blessures à risque tétanigène. Il y a eu un avis favorable en sachant que cette information est déjà présente dans le vaccin Boostrixtetra. Il y a eu quelques autres modifications minimales dans le RCP.

Le troisième est le vaccin diphtérique à hépatite A et typhoïdique de Sanofi Pasteur MSD. C'est une AMM européenne dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle avec le Royaume-Uni comme Etat membre de référence.

Il y a eu deux demandes de variation :

- une qui visait à ajouter dans la rubrique 4.8 des réactions anaphylactiques et
- une qui consistait à ajouter une information sur la persistance des anticorps antihépatite A après la deuxième dose, avec une protection au-delà de deux ans.

Il y a eu un avis favorable pour ces deux modifications. Il n'y a pas eu de problème particulier.

Priorix tetra est un vaccin rougeole, oreillons, rubéole plus varicelle qui a une AMM dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle avec l'Allemagne comme Etat membre de référence. Cette variation visait à modifier l'information concernant la rubrique 5.1 sur la base de données d'efficacité concernant la varicelle et les données d'immunogénicité sur la base d'une étude clinique. Là aussi, il y a eu des modifications de la rubrique 4.1, avec une actualisation sur la base de ces données concernant l'efficacité de la varicelle et les données de l'immunogénicité de cette étude.

A noter qu'il y a eu aussi un ajout d'information sur la survenue de convulsions fébriles dans la rubrique 4.4. Ces convulsions fébriles ont déjà été rapportées avec l'autre vaccin de Sanofi Pasteur MSD qui est rougeole, oreillons, rubéole et varicelle.

M. REVEILLAUD : Je reviens un peu sur le Priorix tétra. Je suis étonné que l'on n'ait pas plus d'état d'âme quand on voit écrit au 4.4 – on prend acte, effectivement, des convulsions fébriles – : « les études ont montré qu'elles étaient beaucoup plus fréquentes avec le Priorix tétra et qu'elles sont un petit moins fréquentes avec le Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) plus le vaccin varicelle J42 ». Si les patients voient ça, si je voyais ça en ville, je n'aurais pas tellement envie de balancer quatre valences d'un vaccin comme ça.

Evaluateur de l'Afssaps : En France, le vaccin Priorix tétra n'est pas recommandé. Il n'y a pas de recommandation d'utilisation en France.

M. VITTECOQ : Est-il accessible en France ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non, il n'est pas commercialisé.

Le vaccin Mutagrip, Vaxigrip. Vous savez que les vaccins grippaux ont un RCP commun ; c'est-à-dire que tous les vaccins grippaux ont le même libellé du RCP et de la notice. A la base, ce core RCP a été modifié sur le plan européen. Les firmes demandent des variations pour harmoniser leur RCP à ce core RCP. Il y a eu plusieurs modifications. La principale concernait la rubrique grossesse où maintenant, les vaccins grippaux peuvent être utilisés à tous les stades de grossesse alors que précédemment, ils pouvaient être utilisés à partir du second trimestre de la grossesse. C'est uniquement les femmes enceintes qui présentaient un risque élevé de complications associées à la grippe qui pouvaient être vaccinées quel que soit le stade de la grossesse.

Il y a un point d'information qui tarde dans le calendrier mais que je vais mettre maintenant. C'est le vaccin Rudivax. C'est une demande du laboratoire Sanofi Pasteur MSD pour l'arrêt de commercialisation de ce vaccin monovalent rubéole. Le vaccin rubéole est essentiellement utilisé en France chez la femme enceinte qui allaite. La transmission du virus vaccinal vivant de la mère à l'enfant au cours de l'allaitement... Les données vis-à-vis de la rubéole sont rassurantes. On n'a aucune donnée sur la transmission du virus vaccinal de la mère à l'enfant au cours de l'allaitement.

En ce qui concerne la rougeole et les oreillons, on n'a aucune donnée limitée. On sait qu'il y a eu, pour la fièvre jaune, un cas de méningo-encéphalite lié au virus vaccinal de la fièvre jaune rapporté chez le nouveau-né, chez une femme qui avait été primo vaccinée dans les quinze jours après l'accouchement.

Il y a eu un second cas, toujours pour la fièvre jaune, qui a été rapporté chez une femme vaccinée au Brésil. En ce qui concerne la rougeole, on n'a pas de données chez la femme mais on a des publications qui portent sur des cas d'encéphalopathie et de morts de chiots nourris par des chiennes allaitantes vaccinées contre la maladie de Carré. La maladie de Carré chez les chiens est assimilée à la rougeole chez l'homme.

Sur la base de ces données, le Groupe de Travail Anti-infectieux (GTA) estime que c'est pour les femmes en cours d'allaitement, surtout, quand elles sont à l'hôpital. Chez ces femmes qui sont susceptibles vis-à-vis de la rubéole, on préconise une vaccination puisqu'on les a sous la main. Pour les protéger contre la rubéole, en vue d'une grossesse ultérieure, il est recommandé de les vacciner à ce moment-là. Le GTA estime qu'il est préférable d'utiliser un vaccin monovalent, Rudivax, plutôt que d'utiliser un vaccin trivalent chez les femmes allaitantes.

En dehors d'une épidémie de rougeole (si bien sûr il y a en même temps une épidémie de rougeole) il vaut mieux les vacciner contre un vaccin trivalent pour les protéger contre la rubéole.

Ce sont les raisons pour lesquelles le GTA a émis un avis défavorable à l'arrêt de la commercialisation de ce vaccin monovalent Rudivax, dans le cadre de l'utilisation de ce vaccin à la femme allaitante non vaccinée contre la rubéole.

Il y a également le vaccin de Sanofi Pasteur MSD qui est ProQuad : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle. Ils ne sont pas recommandés en France. Cette vaccination n'est pas recommandée en France.

M. REVEILLAUD : Pourquoi est-ce que l'on en parle ici ?

Evaluateur de l'Afssaps : Parce que c'est un vaccin. C'est un RCP européen. Il a une AMM européenne. La France est dans la reconnaissance mutuelle. On l'évalue au même titre... Il a une AMM en France. Il n'est pas recommandé, il n'est pas commercialisé, mais il a une AMM.

M. VITTECOQ : M. REVEILLAUD, vous ne réalisez pas maintenant qu'il y a un certain nombre de médicaments que vous voyez qui ne sont pas commercialisés. Hélas, il y en a un certain nombre : un sur deux, qui ont l'AMM. On peut imaginer que dans le futur fonctionnement, on pourrait s'abstenir de voir ces dossiers-là. Il faut demander aux experts. Qu'ils soient gérés dans les procédures de l'agence pourquoi pas ? Pourquoi demander leur avis aux experts ? Ça fait partie des trucs kafkaïens.

Evaluateur de l'Afssaps : La même précaution a été émise pour l'autre vaccin ProQuad.

Le dernier point est l'abrogation de l'AMM pour le vaccin oreillons monovalents qui s'appelle Aventis Pasteur et qui n'a jamais été commercialisé en France. Il a une AMM et il n'a pas été commercialisé. La firme demande une abrogation de cette AMM. Le GTA a émis une objection à l'abrogation de cette AMM car actuellement, on sait qu'aux Etats-Unis, il y a des épidémies d'oreillons qui ont été décrites dans des populations vaccinées avec deux doses de vaccin trivalent (mais qui contient la valence oreillons) qui suggèrent une durée de protection moindre du vaccin oreillons par rapport aux autres valences. En France, les épidémies n'ont pas été observées. Cependant, il est fort probable que dans l'avenir, comme ce qui est observé aux Etats-Unis, il y aura des épidémies d'oreillons. Dans le cadre de ces vaccinations chez des adolescents qui ont été vaccinés avec deux doses de vaccin trivalent, il est préférable d'utiliser un vaccin monovalent plutôt que d'utiliser - même si l'on sait qu'il n'y a pas de problèmes particuliers à l'utilisation d'un vaccin trivalent - un vaccin trivalent.

M. BERGMANN : C'est un « il vaut mieux » théorique ? Pourquoi ce serait mieux ?

Evaluateur de l'Afssaps : Parce qu'il est inutile de redonner un vaccin trivalent alors que les autres sont protégés vis-à-vis des deux autres valences.

M. BERGMANN : C'est inutile. Ce n'est pas pareil.

M. VITTECOQ : C'est intellectuel mais ce n'est pas démontré.

M. BERGMANN : Je ne voudrais pas que l'on profite de ce type d'argument pour remettre de l'eau au moulin de : « moins on vaccine, moins on donne de sclérose en plaques... » Le vaccin est quand même une très bonne thérapeutique.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce sont des sujets qui ont déjà reçus deux doses de vaccin rougeole, oreillons, rubéole, qui sont protégés vis-à-vis de la rougeole et des rubéoles. Seule la valence oreillons montre une protection moindre que les autres. Dans ce cadre-là, dans ces épidémies-là - qui serait uniquement la vaccination autour des cas des oreillons - ce ne serait pas pour vacciner tout le monde mais ce serait de vacciner avec un vaccin qui contient uniquement ce pour quoi l'on veut protéger.

M. VITTECOQ : Je peux vous corriger parce que comme vous êtes enregistré : le vaccin n'est pas une thérapeutique.

M. BERGMANN : C'est une thérapeutique préventive.

▪ Médicaments en onco-hématologie

Evaluateur de l'Afssaps : Clastoban : il s'agit d'une modification de la rubrique 4.4 et 4.8 pour l'ajout du risque de fracture diaphysaire fémorale atypique. C'est un rectificatif qui est commun à tous les biphosphonates et qui fait suite à une évaluation européenne. Vous le verrez pour l'ensemble des produits qui ont une indication oncologique - puisque moi je m'occupe des indications oncologiques - et qui sont enregistrées en procédure nationale.

Le deuxième relevé d'avis : Navelbine. Il s'agit d'un relevé d'avis qui comporte trois différentes Demandes de Modification de l'Information (DMI). Une DMI initiale de 2009, une DMI qui fait suite à une procédure de Periodic Safety Update Report (PSUR) work-sharing puisque la première DMI de 2009 avait été mise en attente d'une révision du RCP au niveau européen. Enfin, une DMI de 2011 qui concerne l'ajout de données pédiatriques.

Il n'y a pas de problèmes majeurs puisque la plupart des propositions du RCP européen ont été retenues. Il y a :

- l'ajout, notamment en 4.3, de contre-indication en cas de thrombopénie et d'oxygénothérapie longue durée,
- des précisions en rubriques 4.6 et 4.7,

- une révision globale de la rubrique 4.8 avec ajout de pas mal d'informations sur les effets indésirables, ajouts des effets indésirables postcommercialisation et ajout également des effets indésirables observés avec la forme injectable et
- l'ajout d'informations pédiatriques dans la rubrique 5.1.

M. ALBIN : Juste des petites remarques à la page 272. Vous dites : performance status. Je crois que le terme consacré est indice de performance.

Page 277, vous parlez de la mitomycine. Il n'y a pas de protocole connu pour l'association. Je ne sais pas si l'on doit le signaler.

Page 286, vous parlez de thérapie ciblée telle que la cisplatine à capécitabine. On a l'impression que ce sont des thérapies ciblées alors que, bien entendu, ça n'en est pas. La seule thérapie ciblée, à la limite, que l'on pourrait associer à Navelbine c'est dans le cancer du sein avec l'HER2.

Evaluateur de l'Afssaps : En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, la mitomycine est une information qui figure dans la procédure PSUR work-sharing. Elle a été gardée. Elle figure dans le thésaurus également. C'est quelque chose que l'on n'a pas modifié.

En ce qui concerne le libellé sur la thérapie, au niveau du relevé d'avis, c'est dans quelle rubrique exactement ?

M. VITTECOQ : C'est les effets indésirables.

M. ALBIN : Lorsque vous dites en français... Navelbine capsule molle est utilisée en monothérapie, en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques ou des agents thérapeutiques ciblés tels que la cisplatine à capécitabine. On a l'impression que cisplatine à capécitabine est une thérapie ciblée. C'est un point de détail.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce point a été effectivement vu par la pharmacovigilance. Dans le libellé européen qui nous était proposé, suite à la procédure PSUR work-sharing, on avait d'autres agents chimiothérapeutiques et des agents ciblés tels que (et il y avait toute une liste) : cisplatine, capécitabine, carboplatine et epirubicine, trastuzumab, erlotinib, sorafenib, dont certains qui n'ont pas les indications de la Navelbine. et la Pharmacovigilance a souhaité faire supprimer ceux qui n'avaient pas l'indication de la navelbine et conserver les autres exemples. n'a pas pu modifier le texte européen qui précisait que la Navelbine pouvait être utilisée en monothérapie en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques ou des agents thérapeutiques ciblés.

M. VITTECOQ : C'est le « tel que » qui pose problème. A la limite, on mettrait entre parenthèses la liste. Ce serait plus simple.

Evaluateur de l'Afssaps : Si vous voulez on peut le mettre entre parenthèse. Je pense que même l'apport « tel que »... On peut même supprimer « tel que » et « tellement ».

M. ALBIN : Le terme indice de performance, si l'on peut le mettre... Performance status, c'est la traduction littérale.

Evaluateur de l'Afssaps : Je voulais juste faire un petit commentaire. En relisant le relevé sur Navelbine, je m'aperçois que l'objection qui a été faite sur la suppression de la parenthèse, si vous regardez dans le relevé d'avis, est effectivement le choix que j'ai fait. Ce à quoi vous faites référence était l'avis initial de la PV, mais le relevé d'avis tel qu'il est approuvé par le GTOH, c'est le libellé que vous souhaitez.

Il n'y a pas besoin de mettre de réserve là-dessus.

M. VITTECOQ : C'est la démonstration de la connexion entre l'évaluation interne et l'expertise externe.

Evaluateur de l'Afssaps : Dernier relevé d'avis : Euléxine. C'est une compilation d'un avis du CRPV pour différentes DMI qui concernent principalement des rubriques de safety et d'interactions médicamenteuses avec ajout, notamment au niveau des rubriques de safety, du risque d'infection pulmonaire interstitielle et d'hyperglycémie/ d'aggravation du diabète sucré. On a un avis défavorable concernant les rubriques interactions médicamenteuses dans la mesure où la cellule interaction médicamenteuse a préféré garder le libellé approuvé par le thésaurus.

M. VITTECOQ : Oui, sinon il faut modifier le thésaurus.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a un avis défavorable au niveau de la rubrique 4.9. La firme souhaitait juste rajouter « l'intérêt d'un lavage gastrique en cas de surdosage ». Or, le CRPV a estimé que c'était contestable puisque l'efficacité n'était pas démontrée. Donc, cela n'avait pas sa place dans le RCP.

Il y a également, au niveau de la rubrique 4.8, un souhait du CRPV de réorganiser les différentes modifications proposées par la firme sous un seul chapeau pour tout ce qui est effets secondaires hépatobiliaires.

Evaluateur de l'Afssaps : La DMI pour méthotrexate est une modification d'informations relative au sodium dans le RCP et la notice en rubrique 2 et 4.4. Il y a un avis favorable. Je ne pense pas qu'il y ait de commentaire particulier.

Nolvadex : il s'agit de trois DMI qui touchaient plusieurs rubriques : les rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2. C'était pour intégrer les données d'une étude chez des enfants atteints du syndrome de Mac Cune Albright. Rubrique 4.5 : c'était pour mettre en conformité, par rapport aux conclusions du pharmacovigilance working party et 4.8 pour une mise en conformité avec le Company Core Data Sheet (CCDS). Le 4.8 a été évalué par le CRPV de Reims. On a fait un avis défavorable pour l'ajout d'une information en 4.5, dans les interactions. Ils souhaitaient rajouter le libellé : « en situation adjuvante, l'utilisation du tamoxifène en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase n'a pas démontré son efficacité comparé au tamoxifène seul ». Ce n'est pas un libellé qui doit figurer en 4.5. On demande de le supprimer et d'envisager la soumission de données complémentaires s'ils souhaitent le mettre dans la rubrique 4.4, 5.1, voire 4.1 éventuellement.

On a fait une mesure d'instruction pour les rubriques 5.1 et 5.2 relatives à l'ajout d'informations pour les enfants atteints du syndrome de Mac Cune Albright. Ils ont fait une étude aux Etats-Unis mais ils ont juste soumis un résumé d'étude. On ne peut pas évaluer le bénéfice / risque dans cette population. On leur demande des données supplémentaires, s'ils veulent rajouter un libellé sur cette étude.

Sinon, c'est un avis favorable pour les autres rubriques avec des modifications mineures qui sont indiquées dans le RCP et la notice proposés.

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

Evaluateur de l'Afssaps : Fibrogammin : c'est un facteur XIII plasmatique des laboratoires CSL Behring qui ont déposé une demande de modification de l'information des annexes pour les harmoniser sur le Quality Review of Documents (QRD) template et le company core data sheet. Dans un premier temps, un projet d'avis défavorable a été adressé au laboratoire sur un certain nombre de rubriques du RCP. Suite aux réponses soumises par le laboratoire, l'avis défavorable a été maintenu sur les rubriques 4.4 (car le libellé initial était conforme à la note for guidance) et sur la rubrique 4.6 (afin de rester en conformité avec le guideline grossesse). Le laboratoire a accepté nos propositions. On le notifie.

▪ **Médicaments de prescription médicale facultative**

M. LIARD : On a quelques petits éléments, des points de régularisation.

Claradol codéine : c'est une modification. On a déjà vu les associations paracétamol codéine à la dernière séance avec des modifications des 4.4 et 4.6 qui concernent les métaboliseurs ultrarapides et symptômes de surdosage. C'est une notification de ces éléments-là. On vous propose un avis favorable sur ce point. Il n'y a pas de remarques ?

Dafalgan codéine : c'est la rectification d'une erreur. Il y avait une mise en garde concernant les hypertensions intracrâniennes et elles étaient nommées hypertensions artérielles. On réécrit hypertension intracrânienne et pas hypertension artérielle dans le RCP.

Le Dafalgan 500 : c'est une harmonisation avec l'Efferalgan.

Même chose pour l'Eucalyptine le brun qui est de la codéine avec du sinéol : modification concernant les métaboliseurs ultrarapides de la codéine. Pareil, on vous propose un avis favorable concernant cette notification.

M. LIEVRE : Deux points sur Eucalyptine Lebrun. C'est un point de forme dans le 4.6. Il me semble que la phrase est ambiguë quand on lit : « il est préférable de ne pas administrer le médicament pendant toute la durée de la grossesse ». On ne sait pas très bien si ça veut dire qu'il est préférable de ne pas l'administrer tout le temps ou s'il faut éviter pendant toute la durée de la grossesse. Ça, ce n'est pas clair. C'est un point secondaire.

La chose la plus importante est : je trouve étonnant qu'en PMF on puisse délivrer 244 mg de codéine dans un seul flacon. C'est 122 mg pour 100 ml. C'est énorme en concentration de codéine. Il y a peut-être une explication que M. LIARD peut fournir sur cette vieille tolérance. Cependant, je pense qu'il faut s'y pencher. C'est pages 413 et suivantes.

M. VITTECOQ : On a déjà parlé de ça M. LIARD.

M. LIARD : On en a parlé la dernière fois mais c'est peut-être la même chose.

M. GIROUD : Non, ce n'est pas la même chose. Le problème est que l'on a l'association de deux substances d'actions contraires. Le sinéol est une substance qui est un mucomodificateur. Que l'on continue, en 2012, à associer un expectorant avec un antitussif, ça me paraît pour le moins étonnant. Comme il y a beaucoup de gens ici qui sont spécialisés dans les mucomodificateurs et les fluidifiants bronchiques, il est peut-être bien évident que ma réflexion n'est pas suffisamment intéressante.

M. LIARD : Deux points : un, vos réflexions sont toujours intéressantes et...

M. GIROUD : Le problème est qu'elles ne sont pas suivies d'effets alors, ça revient au même.

M. LIARD : Pertinente. C'est parce qu'il faut le répéter parfois plusieurs fois et...

M. GIROUD : Ça fait 20 ans que je le répète.

M. LIARD : Vous savez bien que ce n'est pas de mon fait. Ce sont de vieilles AMM.

M. GIROUD : Quand vous analysez quelque chose...

M. LIARD : C'est une AMM très ancienne. A une époque ça a été effectivement autorisé. Est-ce que l'on a des éléments suffisants pour revenir sur cette AMM ? C'est un point qui, en tout cas, n'est pas du ressort du groupe PMF que de savoir si l'on doit remettre en cause l'AMM.

M. GIROUD : Je dirais qu'au moins, à ce niveau-là, on devrait donner l'information comme ça a été écrit pour un certain nombre d'antitussifs associant un mucomodificateur ou un expectorant avec un antitussif. On précisait que c'était inutile, voire dangereux, de faire cette association. Dans d'autres pays, c'est même écrit noir sur blanc. On ne fait plus d'association de ce type. Ça fait 25 ans. Comme vous êtes très jeune, vous êtes sans doute passé à côté.

M. VITTECOQ : Dans les choses qui se modifient, bien entendu, il y a le fait que toutes ces AMM vont être revues. Elles vont être revues avec un calendrier qui sera celui qu'il est. Nous avons la possibilité de le mettre en haut du panier. Je vous rassure sur le fait que les verbatim, non seulement ne servent pas qu'à être mis sur le site - je ne sais pas s'ils sont sur le site d'ailleurs ou pas - mais ils nous servent pour les réévaluations bénéfice / risque. On va noter (M. GARDETTE n'est pas là mais M. MORELLE est là) que l'on va le remettre dans le rayon bénéfice / risque. Ça fait partie de ceux qui doivent être vus, plutôt un peu avant les autres. Non pas qu'il y a un danger de mort majeur tout de suite là, une catastrophe...

M. GIROUD : Surtout d'inefficacité dans les produits que l'on voit actuellement.

M. VITTECOQ : J'entends aujourd'hui que l'association est hérétique (elle n'a pas paru hérétique mais elle l'est sur le fond d'une certaine façon). Deuxièmement, il y a les quantités, malgré tout, de ce que vous dites sur la codéine qui interpelle un peu. On le revoit en priorité. Il sera prévu la prochaine semaine.

M. GIROUD : On aurait pu préciser que dans d'autres produits de cette classe (association d'un antitussif avec un fluidifiant bronchique) il était écrit qu'il est inutile, voire dangereux, de faire ces associations. C'est même dans les RCP, non pas du Vidal - comme on le répète depuis des années ici - mais dans celui de l'agence. Je voudrais bien savoir pourquoi, en ce qui concerne ce produit, ça n'a pas été signalé sous cette forme ?

M. VITTECOQ : C'est clair, ça va être sur le verbatim. Donc, si vous êtes d'accord M. MORELLE, on va le mettre en haut du panier.

M. REVEILLAUD : Je voulais revenir sur la remarque de M. LIEVRE qui était judicieuse sur le 4.6 de la codéine. Dans l'Eucalyptine le brun, ce n'est pas très clair cette information sur la grossesse : « il est préférable de ne pas utiliser ». Pourquoi cette codéine-là ne doit pas tellement être utilisée alors que la codéine du Claradol codéiné, page 385, rubrique grossesse 4.6 : « l'utilisation ponctuelle peut être envisagée au cours de la grossesse ». Ce n'est pas très clair tout ça.

M. GIROUD : Les quantités ne sont pas les mêmes. C'est dit d'une manière très focalisée.

M. LIEVRE : Je pense que le problème principal est la quantité de codéine qui peut être absorbée. L'unité de prise de sirop - je ne sais, on n'a pas le 4.2, je n'ai pas regardé le RCP - un libellé en cuillère à soupe fait 15 ml (la cuillère à soupe). Cependant, on sait très bien comment font les gens habituellement. C'est une rasade 30-40 ml d'un seul coup. On arrive à des quantités de codéine qui sont importantes. De plus, je pense que l'autre problème que pose cette concentration de codéine est le détournement surtout. Manifestement, c'est un moyen très facile de se procurer de la codéine en grande quantité.

M. RICHE : Tout montre que ce médicament est une aberration de la nature pharmacologique... La proposition du président de le mettre au-dessus du panier pour que... Pour pouvoir prendre une position franche, il faut avoir argumenté les choses puisque l'avenir de ce produit c'est la sortie.

Il faut que ce soit suffisamment argumenté. Je crois que la proposition du président de mettre ça au-dessus du panier de façon à ce que tout ce qui vient d'être dit pharmacologiquement, quantitativement, soit suffisamment appuyé pour que l'on puisse s'en débarrasser.

M. GIROUD : On peut très bien conserver le mot Eucalyptine le brun et enlever simplement le sinéol, comme c'est fait dans un grand nombre de produits où soit on fait passer le produit dans les excipients, soit on le supprime sans prévenir personne. De ce côté-là, on peut être clair.

M. VITTECOQ : M. GARDETTE, on a suggéré que pour l'Eucalyptine le brun on ait une réévaluation bénéfique / risque.

M. RICHE : S'ils veulent le supprimer eux-mêmes, ils le feront à ce moment-là, quand ils répondront. Il faut que l'on ait noir sur blanc tout ce que vous venez de dire que et ce qu'a dit M. LIEVRE. Ça permet d'autant d'écrire quelque chose de rationnel au laboratoire en lui disant : « soit vous virez votre produit, soit vous changez la composition du produit ». On le règle vite.

M. LIARD : Pour information : l'arrêté d'exonération de la codéine date de 1985. Le sirop est sur liste II. Cependant, il existe un régime d'exonération avec une quantité maximale de substances remise au public de 150 g.

M. GIROUD : 150 g ? En plus si c'est en gramme, ça devient dangereux !

M. LIARD : Il faut que je vérifie ce point-là parce que j'avais renoté ça comme ça. On va vérifier ces points. De toute façon, je pense que c'est des milligrammes mais je ne suis pas si sûr que ça. En quantité maximale de remise, on va vérifier ces points-là. Si c'est 150 mg, ce sirop ne devrait pas y être puisque c'est 244. Si ce sont des grammes, c'est effectivement beaucoup. C'étaient les éléments qui m'avaient été transmis. J'avoue que je ne les ai pas revérifiés récemment. On va vérifier les conditions d'exonération de la codéine pour voir si l'on est toujours dans ces éléments-là. On va vous les transmettre dans le cadre de la réévaluation.

Euronac collyre : c'est aussi une très bonne illustration de la variété des médicaments soumis au groupe PMF. C'est une indication sur les ulcérations cornéennes d'origine traumatique qui sont bien loin de l'automédication mais qui, néanmoins, sont en prescription médicale facultative puisqu'il s'agit de N-acétylcystéine qui est une substance non listée. C'est une demande, de modification des rubriques 4.3, 4.4 et suivantes jusqu'à 4.9. Nous avons demandé les avis des cellules concernées. Nous vous proposons un avis favorable.

Gaviscon sous toutes ses formes et Gasvisconel : c'était une modification de l'information aux 4.4, 4.8 qui est faite à la demande de l'Afssaps en raison de réaction allergique qui figure dans le RCP européen mais qui ne figurait pas dans le RCP des médicaments enregistrés selon une procédure nationale. C'est une harmonisation européenne à l'initiative de l'Afssaps. On vous propose un avis favorable également.

Les deux derniers éléments Nicopass et Niquitin minis qui sont de la nicotine : ce sont des demandes de modification de l'information pour passer devant le comptoir, c'est-à-dire, médicament de médication officinale. Il y en a d'autres déjà, évidemment identiques, très largement devant le comptoir. Nous n'avons pas d'objection. On vous propose un avis favorable.

▪ **Médicaments génériques**

Mme ANDRIEU : Au niveau pharma, les relevés d'avis concernent des médicaments génériques essentiellement.

Au niveau, par exemple, nouvelle demande : ce sont des médicaments génériques injectables, Milrinone et Octréotide.

Au niveau générique, on a :

- Lévétiracétam : qui est en avis favorable ;
- Pantoprazole : c'est le même dossier décliné avec des noms différents qui est également un avis favorable ;
- Candesartan et Candesartan hydrochlorothiazide : qui sont maintenant en avis favorable ;

- Transulose : c'est un copié-collé. C'est un dossier qui a été évalué sur un plan pharmaceutique de façon assez simple ;
- Rilménidine qui a été accepté aussi en avis favorable.

▪ **Homéopathie et autres dossiers**

M. VITTECOQ : L'homéopathie. Si vous êtes d'accord, je propose que l'ensemble des dossiers qui étaient soumis à l'ordre du jour et qui n'ont pas été vus dans le détail soient approuvés.

Evaluateur de l'Afssaps : Je noterai que :

- pour la Lévocétirizine Zentiva, M. LIARD devrait sortir de la salle ;
- pour le Fludex Biogaran, M. CLAUDE est sorti de la salle ainsi que pour Izilox, Octegra et
- pour le Topalgic, M. LIARD est sorti de la salle.

M. VITTECOQ : De toute façon, on a fini notre ordre du jour puisque l'on a approuvé le reste des dossiers. Merci à tous.

La commission se termine à 11 heures et 31 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :
M. Daniel VITTECOQ

Vice-président :
Mme Véronique ANDRIEU
M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

MEMBRES SUPPLEANTS

M. Jean BERNADOU

M. Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Bertrand DIQUET

M. Jean DOUCET

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Claude THERY

M. Michel GUERBET

M. Charles MASSON

M. Jean OUSTRIN

Mme Marie-Christine DENNINGER

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Jean-François SCHVED

M. Jean-Michel WARNET

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean-Paul GIROUD

M. Jean-Roger CLAUDE

M. Joël GUILLEMAIN

PRESIDENTS DE COMMISSIONS

Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN

Membres de droit

Le Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant :
Monsieur Dominique MARANINCHI
M. Jean GARDETTE
M. David MORELLE