

Commission d'AMM du 21 juillet 2011

VERBATIM

M. VITTECOQ : Bien, bonjour à tous. Merci d'être là pour cette dernière commission avant l'été. Il semble qu'on a le quorum, donc on va pouvoir commencer. L'idéal serait que l'on commence d'ailleurs maintenant comme ça on aura fini le plus vite possible.

Dans nos points à l'ordre du jour, le premier c'est l'approbation du procès-verbal.

Le Directeur général n'est pas là aujourd'hui.

M. HEBERT: Non, le Directeur général est en congés.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n° 504 du 21 juillet 2011**

M. VITTECOQ : S'il y a des points sur le procès-verbal ? S'il n'y en a pas, on va considérer qu'il est approuvé.

Vote : Avis favorable.

M. BERGMANN: Vous félicitez le Directeur général pour l'ordre de la Légion d'honneur.

M. VITTECOQ : Le deuxième sujet c'est donc les ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) de cohorte mais si j'ai bien compris, Chantal, on va passer au sujet d'après puisque la personne qui doit venir n'est pas encore arrivée.

Evaluateur de l'Afssaps : On attend une personne d'une association de patients qui a un problème d'avion et je propose qu'on passe peut-être à INCIVO en premier puisque tout le monde est là.

M. VITTECOQ : Juste avant, les conflits d'intérêts.

Evaluateur de l'Afssaps : Je projette comme à chaque fois, les conflits d'intérêts détectés et je me permettrai de les rappeler le cas échéant en séance.

- **Modification ATU de cohorte**

- **INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé – TELAPREVIR - JANSSEN-CILAG**

Extension d'ATU de cohorte aux patients cirrhotiques co-infectés par le VHC et par le VIH

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour tout le monde.

Je reviens vers vous avec ce matin une série de dossiers d'ATU soit des nouvelles ATU soit des modifications d'ATU.

La première concerne INCIVO ou télaprèvir. C'est une antiprotéase pour le traitement de l'hépatite C. Vous l'avez déjà examinée en commission d'AMM. C'est une des antiprotéases qui introduit la trithérapie en

association avec l'Interféron et la Ribavirine dans le traitement de l'hépatite C. L'autre médicament que vous connaissez est le bocéprévir dont nous avons discuté il y a trois semaines. Les deux produits sont donc disponibles dans le cadre d'ATU de cohorte depuis janvier 2011, pour les patients avec hépatite C de génotype 1 sévère, c'est à dire F4 qui sont rechuteurs ou non répondeurs à la bithérapie Interféron et Ribavirine.

Ce jour, il y a deux types de demande : la première est un élargissement de l'indication de télaprévir aux co-infectés VIH et VHC, comme cela a déjà été fait pour le bocéprévir. Le deuxième demande est une révision du résumé des caractéristiques du produit pour y intégrer notamment des données d'interaction médicamenteuse ainsi que des données de pharmacovigilance et notamment sur des nouveaux types d'effets indésirables cutanés comme le DRESS, le Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms décrit dans 0,4 % des cas sous ce traitement par télaprévir. Et puis, le syndrome de Steven Johnson, qui a également été décrit, même s'il est rare, moins de 0,1 %, ; il nous semble pertinent d'en faire état dans le RCP.

Pour ce qui concerne la première demande et donc le sujet des co-infectés, nous disposons de résultats intermédiaires d'une étude de phase 2, qui est actuellement en cours versus placebo chez environ 68 patients, naïfs de traitement pour le VHC et qui sont donc traités pour le VIH par des produits fixés dans le protocole (5 médicaments différents). Dans cette étude, 44 sujets ont atteint S24 et les résultats disponibles confirment l'efficacité de la trithérapie dans cette population de patients également. Le profil de tolérance dans cette étude est, sans surprise, similaire à celui qui a été décrit précédemment dans le dossier et à celui qui est décrit aujourd'hui dans l'ATU de cohorte. On note évidemment cependant une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves et des arrêts de traitement pour intolérance, comparativement au placebo. Ça, c'est peut-être ce qui était attendu. Mais on note aussi une élévation de la bilirubine et ça c'est quelque chose qu'il faudra sûrement surveiller.

Comme vous le savez, il y a d'autres essais cliniques en cours chez ces patients co-infectés, notamment des essais de l'ANRS. C'est pourquoi, l'avis du groupe de travail médicaments du sida et de l'hépatite est favorable à cette extension sous réserve que les patients ne puissent pas être inclus dans les essais cliniques en cours, donc c'est un point important ; sous réserve également de bien lister les seuls médicaments anti-VIH qui seront permis et pour lesquels nous disposons de données d'interaction médicamenteuse. Et puis, comme je le disais tout à l'heure, sous réserve de revoir le RCP notamment avec les données d'interaction et d'effets indésirables.

Pour ce qui concerne l'ATU de cohorte en cours, un rapide point d'état des lieux : elle a à ce jour inclus 470 patients et nous avons un premier retour d'informations pour les trois premiers mois et le dernier bilan que nous avons eu (qui date de début avril) sous les trois premiers mois concerne 240 patients. Il n'y a aucun élément nouveau qui remettrait en question le profil de sécurité du produit dans l'indication.

Dans ces conditions, l'avis de la commission est sollicité sur ces deux demandes, je vous le rappelle, premièrement l'extension aux co-infectés VIH et VHC, deuxièmement la révision du résumé des caractéristiques du produit et de la notice de l'ATU de cohorte. Parallèlement, le dossier d'AMM a été revu par le CHMP hier et peut-être que Nathalie, tu peux nous en donner un retour.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a deux antiviraux qui sont en développement pour lesquels il y a eu des demandes d'AMM et d'ATU de cohorte. Bocéprévir, pour lesquels nous sommes rapporteurs au niveau européen et télaprévir pour lequel nous sommes co-rapporteurs et la Suède était rapporteur. Il a été soumis à un mois d'intervalle ; c'est pour ça que l'opinion a été décalée.

Ca a été discuté hier. Il n'y avait pas d'objection au plan de l'efficacité. Par rapport à bocéprévir, la durée de trithérapie est plus limitée : douze semaines quelle que soit la population. Par contre chez les cirrhotiques, que ce soit bocéprévir ou télaprévir, on traite les patients 48 semaines. Ca reste des traitements lourds.

Sur télaprévir chez des patients co-infectés, il y a un profil d'interaction médicamenteuse qui est assez complexe. Avec les antiprotéases boostées, il y a vraiment une interaction qui pour l'instant ne permet pas de recommander avec la plupart des antiprotéases boostées à part l'atazanavir, ritonavir. Avec l'atazanavir ritonavir qui était également évalué dans l'essai, il y a effectivement une augmentation un peu de l'exposition et une hyperbilirubinémie.

Au niveau européen, c'est le profil de tolérance qui a été mis en exergue. Il y a des réactions cutanées ; un profil d'intolérance cutanée avec 50% de RASH. C'est vrai qu'il y a un bruit de fond et des effets secondaires plus sévères de type DRESS et Steven Johnson.

Il y a un algorithme d'arrêt de traitement. Il va y avoir un plan de gestion de risques avec une étude d'utilisation pour voir la prise en charge des effets cutanés. En effet la crainte est que : soit les gens arrêtent de façon intempestive le traitement, soit prolongent au contraire en minimisant le risque. Donc il a été

demandé un plan de gestion de risques pour vraiment sensibiliser les prescripteurs sur le degré d'aggravation des effets cutanés.

En pratique il y a une opinion favorable. La FDA également a émis une opinion favorable sur le télaprévir. Ces deux antiviraux dans l'arsenal thérapeutique vont permettre une augmentation de la réponse virologique et une corrélation à la guérison clinique.

Evaluateur de l'Afssaps : Le RCP de l'ATU de cohorte va évidemment prendre en considération tous ces algorithmes d'arrêt de traitement pour notamment les problèmes cutanés.

M. VITTECOQ : L'information que tu nous donnes Nathalie c'est que, hier, le CHMP a émis un avis favorable sur l'AMM.

Evaluateur de l'Afssaps : L'opinion : vous l'avez en avant-première. La discussion a eu lieu hier les opinions sont libérées à la fin de la session du CHMP qui est jeudi. La discussion a été favorable et l'opinion sera libérée donc à la fin de la session du CHMP qui est normalement aujourd'hui.

M. VITTECOQ : Je me tourne vers le Directeur mais comme on est filmé et que le film de toute façon ne sera pas mis sur la toile avant un certain temps donc à mon avis on est toujours dans la confidentialité, d'accord. Donc à priori...

Evaluateur de l'Afssaps : C'est aujourd'hui la fin de la session du CHMP. Hier c'était favorable. L'opinion devrait être confirmée aujourd'hui.

M. VITTECOQ : Je ferai juste un commentaire puisque bien entendu le groupe donc était favorable à cette extension pour laquelle il y a assez peu de probabilités que ça impacte les essais en cours de l'ANRS, essais que l'on a demandé et qui ont été faits (même s'ils ont été faits) avec un peu de retard. Les populations de patients de l'ANRS sont des patients qui ne sont pas au stade de cirrhose, enfin cirrhose ou fibrose F4 comme c'est dans l'ATU à l'heure actuelle. Donc il y en a un nombre qui est très limité qui est prévu dans les essais ANRS, donc il y a peu de probabilité que ça impacte. Ceci étant, l'information que tu nous donne Nathalie sur la décision du CHMP, ça veut dire qu'il va être disponible dans les quoi ? Les trois prochains mois ou... Enfin, il y aura une ATU très courte là.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui ça va être assez court parce que finalement, il va y avoir la notification par la commission européenne ; on ne sait pas quels délais ils vont prendre pour notifier et puis ensuite il y aura le passage. Le laboratoire pensait commercialiser à la rentrée donc septembre-octobre. C'est vrai que c'est pour une durée assez limitée. C'est un encadrement.

M. BERGMANN : Chez ces patients co-infectés, compte tenu des difficultés d'utilisation des IP (inhibiteurs de la protéase), il ne vaut pas mieux donner l'autre ?

Evaluateur de l'Afssaps : Alors exactement, on l'avait même dit à la précédente session, c'est que vraiment pour les co-infectés, c'est clair que bocéprévir, par rapport au co-administration, a un profil beaucoup plus favorable parce que avec les antiprotéases boostées, il n'y a pas à priori, on n'attend pas d'interaction médicamenteuse. C'est que, la lourdeur du traitement, c'est vrai que bocéprévir... Sur les cirrhotiques, ça ne fait pas de différence mais par exemple, quand on va élargir à la population co-infectée non cirrhotique, il y a une durée plus courte de traitement. Donc c'est vrai que avec le bocéprévir, il y a une anémie qui est assez importante. Il y a toujours en fait des anémies avec le télaprévir mais par contre ils n'utilisaient pas l'érythropoïétine dans les essais cliniques. On a tendance à penser qu'effectivement, le taux d'anémie est moindre pour le télaprévir que pour le bocéprévir donc dans la population VIH, ça peut effectivement jouer. Mais bon là, la co-administration, elle va être avec atazanavir, ritonavir, efavirenz et raltégravir. Donc, c'est sûr que, c'est vraiment limite le profil de patients co-infectés qui va pouvoir bénéficier de ce traitement.

M. BERGMANN : Mais le principe de l'ATU c'est quand il n'y a pas d'alternative thérapeutique dans les situations graves alors on est dans une situation grave mais il y a une alternative thérapeutique...

M. VITTECOQ : Moi je peux te dire que j'ai des patients pour lesquels je ne redonnerai pas de bocéprévir compte tenu des anémies qu'ils ont eu y compris avec l'érythropoïétine, etc. et pour lequel... la difficulté qu'on a sur ces deux produits et qu'on a depuis le début, puisqu'ils sont arrivés finalement en même temps, à la fois en dépôt de dossier puis devant le CHMP et la FDA.

On ne peut pas les comparer puisqu'on n'a pas d'études qui comparent bocéprévir et télaprévir. Enfin, il y a tout lieu de penser que le télaprévir est un petit peu plus efficace, la puissance antivirale est probablement un peu plus forte. D'ailleurs les essais thérapeutiques permettent de faire des durées de traitement plus courtes avec le télaprévir, qui est bien entendu l'autre enjeu.

Tous les patients qui ont mal toléré une première cure d'Interféron sont plutôt contents de savoir qu'ils auront une durée de traitement plus brève.

Bocéprévir, bien sûr, est plus attractif en terme d'interaction médicamenteuse, bien que tout ne soit pas très clair dans le dossier quand même. Le caillou dans la chaussure, ce sont les anémies, qui sont beaucoup plus importantes.

Télaprévir, le caillou dans la chaussure c'est clair, ce sont les DRESS. Ca c'est aussi un désintérêt de la situation en France avec les ATU. Ce que j'ai compris, en tout cas des retours qu'on a eu, est que le milieu de l'hépatologie ou des infectiologues s'est bien préoccupé de ces DRESS. D'ailleurs, au jour d'aujourd'hui, dans le retour de l'ATU, ça paraît être quelque chose qui est plutôt gérable. Un peu comme on l'a eu avec le ZIAGEN à une certaine époque. Donc, l'ATU est une façon d'éduquer un peu les prescripteurs à cette problématique. D'ailleurs peut-on savoir où en est la discussion sur la carte patient au niveau du CHMP ?

Evaluateur de l'Afssaps : On était aussi partagé. On avait fait le parallèle avec l'abacavir sur une carte patient, c'était pour sensibiliser les patients sur un risque et la nécessité de contacter leur médecin en cas de RASH sans attendre l'aggravation. Par contre ça peut être aussi alarmiste. Il faut vraiment qu'on élargisse un peu le débat parce que ce n'est pas le seul médicament qui donne des DRESS. La notice a quand même un rôle pour aussi sensibiliser le patient. Donc après, si on rajoute une carte, on a dit qu'on allait voir par rapport à ce qui se passe dans la vraie vie, et ce serait éventuellement en fait un outil supplémentaire dans la minimisation du risque en deuxième intention. Ca reste un peu en proposition back-up mais pas dans un premier temps.

M. VITTECOQ : Mais il y a quelque chose qui à mon avis est plutôt rassurant sur la situation française c'est qu'il va y avoir les observatoire de l'hépatite C qui sont menés par l'ANRS puisque déjà tous les patients qui sont captés dans l'ATU de cohorte sont inclus dans l'observatoire CUPIC pour les mono-infectés et HEPAVIH pour les co-infectés. Donc on va avoir dans la vraie vie malgré tout, surtout avec le recul des mois, des informations sur la tolérance cutanée.

Evaluateur de l'Afssaps : Et puis, le protocole d'utilisation thérapeutique permet de suivre chaque patient pour une enquête de l'ATU de cohorte. Le protocole d'utilisation thérapeutique de l'ATU de cohorte, c'est un petit peu le PGR (plan de gestion des risques) en avance. C'est quand même à peu près ce qui se passe dans la vie.

M. BERGMANN : Ne rêvons pas. Souvenez-vous de l'arrivée du Peg interféron + Riba, médicament majeur parce que finalement le delta versus interféron seul est à peu près le même que celui que l'on observe maintenant en rajoutant la troisième molécule. Ça induit quelque chose qui risque de se reproduire ici, pas chez les co-infectés mais globalement, qui est le surtraitement de malade n'ayant pas d'hépatite. Ce qu'on voit dans le wording actuel est qu'il y a une tendance progressive vers la laxité du choix des mots. Avant, on ne pouvait traiter que des malades ayant une cytolysé et une preuve histologique de la lésion. Or petit à petit, tout ça est parti et on a maintenant des gens qui ont simplement une hépatite sans préciser comment on la définit. Le grand problème, surtout avec des médicaments qui donnent des DRESS, surtout avec des médicaments qui donnent des anémies, c'est qu'il va y avoir une pression (compte tenu de ce libellé d'AMM relativement flou) vers le traitement de patient ARN positif, non biopsié, non cytolytique car ça ne sera pas interdit et ça, à mon avis, c'est une erreur thérapeutique.

M. VITTECOQ : La biopsie hépatique, au jour d'aujourd'hui... Certes on a encore des indications mais enfin qui sont relativisées..

M. BERGMANN : Oui enfin bon, il y a des gens qui continuent de les faire et ce ne sont pas les plus fous mais au départ il fallait un fibroscan... Au départ, il fallait une histologie après on a dit : « ok, si vous avez un autre marqueur de fibrose, ça va. » Puis après on a dit : « on peut ne plus avoir d'élévation des transaminases ». Donc demain, on sera en droit de traiter des malades qui seront ARN+ et ça, pour moi, c'est une erreur !

Evaluateur de l'Afssaps : Dans l'ATU, ils sont F4.

Evaluateur de l'Afssaps : Enfin, la prescription a été réservée à des spécialistes... Ce que je veux dire, c'est qu'il y a aussi des alertes, c'est quand même des traitements lourds, il y a un profil d'effets secondaires... La difficulté c'est que, au niveau européen, c'est vrai qu'on a évolué sur l'histologie. En France, en Suède la biopsie n'est plus faite. Comment le refléter dans les indications ? C'est une question de mise en balance par rapport à une durée de traitement, à un profil de risque,

M. BERGMANN : Mais je pense, à ce moment là, il fallait garder la cytolysé. Mais avoir abandonné à la fois les marqueurs de fibrose et les marqueurs de cytolysé conduit au traitement de porteurs sains, enfin porteurs chroniques du virus avec des médicaments d'un maniement difficile même pour les spécialistes. Et là, c'est une erreur thérapeutique.

M. VITTECOQ : Ah ça, c'est ton sentiment.

M. BERGMANN : C'est mon sentiment.

M. VITTECOQ : Mais là, je me dissocie un peu parce que... Je dirai que si je partageais ton sentiment il y a... on va dire, ça fait longtemps que nous sommes là mais... 15 ou 20 ans, je peux dire qu'au jour d'aujourd'hui, pour avoir vu des patients déraiper alors qu'on pensait qu'ils allaient parfaitement bien parce qu'ils étaient F1 à la biopsie hépatique, ils n'avaient pas de cytolysse... Et on les voit avec un cancer du foie 15 ans après. Tu peux mettre tous les marqueurs que tu veux mais, tout patient qui a une hépatite C a quand même une épée de Damoclès sur sa tête. Les co-infectés plus que les autres, ça c'est clair.

M. BERGMANN : Je ne parle pas des co-infectés - c'est une discussion majeure - mais des malades sans fibrose, sans cytolysse et qui font au bout de 15 ans un cancer du foie avec une hépatite C, non alcoolique... Franchement, je crois que ça n'existe pas.

M. VITTECOQ : Il y en a quelques-uns qui n'ont pas la fibrose mais si tu les vois 5 ans après ou 10 ans après, ils ont la fibrose.

M. BERGMANN : A ce moment là je les traite ! Il y a en moyenne 10 ans entre chaque montée d'un point de fibrose, entre le F0 et le F1, il y a 10 ans. Entre le F1 et le F2, il y a 10 ans en moyenne. Donc, un malade que je suis correctement, avec des marqueurs de fibrose, si je vois apparaître la fibrose, je le traite ; si je vois apparaître la cytolysse, je le traite. Mais le libellé d'AMM tel qu'il va être demain va permettre et inciter le traitement de porteurs chroniques avec des médicaments qui donnent des DRESS, avec des médicaments qui donnent des Steven Johnson, avec des médicaments qui donnent des anémies graves... Je crois que c'est une erreur.

Evaluateur de l'Afssaps : Jean-François, ce qu'il y a en fait... On peut en fait le remettre mais je crois... Finalement, vous pensez là que des gens vont traiter à A0, F0 donc finalement voilà. Ce qu'il y a c'est...

M. BERGMANN : Quand on traitait des A0, F0, non cytolytiques avec Peg/RIBA avec 45% de succès, on peut bien traiter les mêmes en rajoutant une IP dans l'espoir du 75% de succès ou 80%.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est contraire à tous les guidelines de traitement.

M. BERGMANN : Décider de traiter avec juste une PCR, ça existe dans certains hôpitaux.

Evaluateur de l'Afssaps : D'accord.

M. BERGMANN : Et vous sortirez avec votre ordonnance, promis juré.

M. VITTECOQ : C'est pour ça ! Il y a - à l'heure actuelle et il faut le savoir - un changement extrêmement important dans la prise en charge de l'hépatite C qui avec Peg/Riba déjà a changé. Avec ces médicaments-là qui ne sont pas optimum c'est clair. Mais ceux qui arrivent dans le pipeline, des nouveaux médicaments... La communauté des hépatologues français est quand même assez au courant de ça, c'est pour ça qu'on a voulu qu'il y ait une réserve hospitalière. Ce qui est un changement d'ailleurs quand même par rapport à Peg/Riba puisque donc en fait... Pas une réserve hospitalière, une prescription hospitalière, ce ne sont que les médecins spécialistes qui prendront en charge ces malades-là. Ce qui est à la fois la tolérance hématologique avec l'érythropoïétine plus le problème des DRESS.

Après c'est la prise en charge globale de l'hépatite C pour laquelle il y a les deux versions, la version un peu historique qui est la tienne et puis celle qui est portée par un certain nombre de gens peut être de façon excessive. En tout cas je peux te dire que je ne suis plus à Paul Brousse maintenant à Bicêtre, mais j'ai vu suffisamment de transplantations hépatiques pour des cancers du foie ou des cirrhoses qui étaient strictement liés à l'évolution de l'hépatite C. Je pense que si on peut éviter ça, c'est quand même mieux. Donc voilà, après c'est un problème de prise en charge. C'est toujours difficile d'évaluer le bénéfice d'un médicament, bénéfice-risque d'un médicament, pour lequel la prise en charge s'étale sur 20 ou 30 ans.

Bon, d'autres commentaires ?

M. DETILLEUX : Bon, je ne trancherai pas du tout ce débat. Je me suis un peu éloigné de la pratique quotidienne de ces traitements. Mais franchement, les questions soulevées par l'intervention de Jean-François BERGMANN mériteraient une discussion approfondie et une réponse construite parce que la réserve hospitalière n'apporte pas toutes les garanties que l'on peut imaginer. On voit certains glissements de pratique de prescriptions un peu partout. Et donc je ne pense pas que ça constitue au plan scientifique un dispositif idéal et je pense que vraiment les objections de Jean-François devraient être reprises, discutées et peut-être traduites.

M. VITTECOQ : Michel, il faut savoir qu'en France, il y a un plan particulier qui s'appelle le plan hépatite managé par la DGS, non je me trompe ou pas ? Pour lequel, globalement, il y a une promotion du dépistage

de l'hépatite C et de sa prise en charge dans les meilleures conditions. Ca ne dit pas il faut que toutes, comme le dit Jean-François, toutes hépatites C détectées soient traitées mais dont le but est globalement l'éradication de l'hépatite C. Enfin soyons clair, on peut se mettre en porte-à-faux par rapport à ça mais c'est la tendance actuelle du plan hépatite C du gouvernement français quand même.

M. RICHE: Pour contribuer modestement dans cette affaire, ça ne relève pas plutôt justement par rapport à cette discussion passionnante entre spécialistes de recommandation de prise en charge et justement, comme il y a un plan, et c'est pour ça que j'ai demandé à intervenir, une réflexion. Parce que ce que dit Jean-François est extrêmement intéressant mais je pense que ça relève justement de certaines subtilités de discussions et de stratégies de prise en charge de la pathologie qui sont caractéristiques de recommandation de bonne pratique. Et comme en plus c'est réservé à des spécialistes, on peut penser justement que la communauté de spécialistes peut élaborer des recommandations et que la prise en charge, puisque in fine la prise en charge financière va conditionner l'utilisation ou pas de ces produits soit bien cernée par des recommandations adéquates. Et évolutives justement et qui auront peut-être plus de souplesse qu'une AMM pour pouvoir s'adapter aux données de la science actualisées.

M. VITTECOQ : Il y a des recommandations qui se situent à un niveau international, mondial, européen et puis ensuite national avec toujours les petites ambiguïtés qu'il peut y avoir. Sur le fond globalement les grandes lignes de ces recommandations, c'est l'abandon de la PBH (ponction biopsie hépatique). Soyons clair, même si, au jour d'aujourd'hui, il reste des indications ; la tendance, sauf pour les essais thérapeutiques, la tendance c'est en pratique, c'est tellement vrai d'ailleurs que quand on dit à un patient on va vous faire une PBH, il dit qu'il va voir dans un autre centre parce que... Voilà, il faut vivre aussi. Les recommandations françaises vont évoluer. On était dans l'attente. Donc là, aujourd'hui il y a une double information, c'est l'extension de l'ATU de cohorte, puis deuxièmement l'information de Nathalie c'est que le CHMP a donné un avis favorable. Donc à partir de là, vont se recalculer les recommandations.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est vrai que les dernières recommandations à la conférence de consensus de l'hépatite date de 2002. Les guidelines européennes ont été faites très récemment en avril 2001, elles parlaient encore de la bithérapie. En fait, c'était trop tôt finalement, elles ont été en décalage par rapport aux trithérapies. Et là, il était attendu par rapport au plan hépatite C. Il y a aussi des réflexions sur faire une sorte de guideline sur le VIH. Il y a effectivement une réflexion sur les recommandations nationales dans le traitement de l'hépatite C par rapport à ces trithérapies parce qu'il y a aussi le problème des résistances qui émergent avec ces nouveaux antiviraux.

M. VITTECOQ : Autres commentaires, non ? Est-ce qu'on peut considérer que c'est approuvé ? Bien Merci. Alors, le deuxième médicament donc. On revient déjà vers... C'est vémurafénib.

Vote : Avis favorable.

- **RO5185426 (vémurafénib) 240 mg, comprimés pelliculés – VEMURAFENIB - ROCHE**
Elargissement de l'ATU de cohorte à la première ligne de traitement du mélanome métastatique V600

Evaluateur de l'Afssaps : C'est vémurafénib ? Non, je crois qu'on attend l'expert pour vémurafénib.

Evaluateur de l'Afssaps : Tout le monde est là. On peut commencer vémurafénib.

Vémurafénib, vous connaissez aussi. C'est un médicament que vous avez examiné il y a quelques mois aussi pour une ATU de cohorte que nous avons accordée pour le traitement des patients atteints de mélanome métastatique avec une mutation BRAF V600E et en deuxième ligne.

Aujourd'hui, nous avons une demande premièrement d'élargissement de l'indication en première ligne de traitement, ce qui est quelque chose de rare dans le cadre des ATU. Et deuxièmement, pour l'élargissement à toutes les mutations V600. Voilà l'indication qui vous ait proposée.

En juillet 2011, à ce jour, il y a dans l'ATU de cohorte qui est en cours pour les patients en deuxième lignes environ 100 patients traités avec 36 centres différents. Nous n'avons pas encore le retour du rapport intermédiaire de cette ATU de cohorte que nous attendons pour les jours qui viennent. L'élargissement de l'ATU de cohorte à la première ligne repose sur l'étude de phase 3 (Brim-3) que je vous laisse présenter Monsieur BEDANE.

M. BEDANE : Bonjour donc, l'étude de Brim-3 est une étude de phase 3 avec des résultats qui sont des résultats intermédiaires.

675 patients ont été inclus avec des stades ECOG à 2, des taux de LDH (lactase déshydrogénase) élevés versus normaux, c'était une des stratifications. La zone géographique des patients, il y avait donc 2 bras de traitement, le premier bras était le vémurafénib à 960 mg 2 fois par jour, ce qui correspond aux données de tolérance des études de phase 1 versus la dacarbazine avec le schéma d'administration habituel qui est 1g/ m² IV toutes les 3 semaines.

Il s'agissait de mélanome métastatique non résecable, naïf de tout traitement et qui était B-raf V600E positif. Donc l'inclusion s'est faite de janvier 2010 à décembre 2010 avec un cut off au 30 décembre 2010.

Le suivi médian pour les patients est 2,3 mois dans le bras dacarbazine versus 2,6 mois dans le bras vémurafémib. Compte tenu des résultats intermédiaires, il a été proposé un switch dacarbazine pour le vémurafémib.

Les caractéristiques des patients ; les patients étaient donc équilibrés dans les deux bras avec des âges équivalents, le pourcentage d'hommes et de femmes étaient à peu près le même, les performances statuées étaient les mêmes et les stades étaient tout à fait là aussi équivalents. Ce qui est important, c'est le taux de LDH qui est un facteur prédictif, un facteur extrêmement péjoratif dans les mélanomes métastatiques et on voit qu'il était parfaitement équilibré dans les deux bras. Donc c'était 2 populations parfaitement comparables.

En termes de survie globale, un taux de survie à 6 mois qui est de 84% pour le vémurafénib, qui est très supérieur à 64% pour la dacarbazine de manière significative. En terme de survie sans récurrence, là aussi, le taux de réponses complètes, on est assez faible dans les deux bras mais par contre le taux de réponses partielles est très nettement en faveur du vémurafénib par rapport à la dacarbazine avec un taux de réponses qui est presque de 50%. Alors, qu'il est de 5 % pour la dacarbazine.

Le critère secondaire qui me paraît plus discutable est la validation du test diagnostique utilisé. Là, le test diagnostique qui a été utilisé dans cette étude n'est pas le test qui a été utilisé dans les études précédentes. Et la répartition des mutations V600 qui a été faite avec ce test retrouve les mutations de la littérature, c'est-à-dire que la V600E c'est à peu près 90%, la V600K c'est 5% et les autres c'est tout à fait négligeable. Sur les 220 patients re-testés par rapport à la référence, 200 patients étaient V600E et 20 patients étaient V600 non E, la plupart étaient V600K. Le laboratoire signale que les profils de réponse en termes de survie et de tolérance sont comparables mais vous voyez que l'effectif est quand même très faible. Cela correspond à peu près à 9 malades qui répondent. En ce qui concerne les effets indésirables, ils sont ceux connus avec le vémurafénib, des effets de nature immunologique, arthralgie, des RASH, une fatigue qui est rapportée par les patients mais elle est à peu près équivalente dans le groupe Deticène.

On retrouve avec le vémurafémib la photosensibilité qui est importante, qui est généralement bien gérée par les médecins qui prescrivent le produit. Un des éléments également limitant, c'est l'apparition de carcinomes épidermoïdes cutanés mais ils ont été bien monitorés dans l'étude et le suivi dermatologique tous les trois mois. L'examen dermatologique complet permet de traiter ces patients de manière tout à fait adaptée. On retrouve des kératoacanthomes, des lésions virales. En ce qui concerne les nausées/neutropénies, c'est à peu près équivalent dans les deux groupes ; il y a même moins de nausées avec le vémurafénib qu'avec la dacarbazine.

En ce qui concerne les essais cliniques en cours dans le monde. Il y a une phase 1 B en ouvert qui est une étude de dose. C'est une étude assez intéressante parce qu'elle associe le vémurafénib, l'anti BRAF à un inhibiteur de MEK et - on sait depuis quelques mois, cela a été présenté à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) dernièrement que, chez certains patients qui avaient répondu au vémurafénib et qui n'y répondaient plus, le fait d'associer un inhibiteur de MEK peut à nouveau induire une réponse au vémurafénib ; donc, c'est tout à fait séduisant. Autre étude phase 2 en ouvert mélanome métastatique + métastase cérébrale, c'est un essai qui est en cours mais il faut échec d'une première ligne de traitement. Pour les autres thérapies ciblées, avec la molécule de GSK (GlaxoSmithKline) qui est également un inhibiteur de B-raf il y a une étude versus dacarbazine en première ligne et une phase 2 dans les métastases cérébrales.

L'indication qui est demandée par le laboratoire est donc le traitement des patients atteints de mélanomes non résecables ou métastatiques, porteurs d'une mutation BRAF V600 et ne pouvant être inclus dans un essai clinique de thérapie ciblée, les conditions sont donc une prescription hospitalière réservée aux médecins hospitaliers spécialistes en oncologie ou compétents en cancérologie avec un rapport de synthèse à l'AFSSAPS tous les 3 mois et un au centre de pharmacovigilance national qui est le Centre d'Amiens. Le suivi des patients est identique : bilan hépatique, les constantes, l'examen dermatologique qui sera fait très régulièrement, le scanner thoracique, les tests de grossesse et les critères d'efficacité sont les critères classiques sur les examens radiologiques, les critères RECIST avant traitement, toutes les 4

semaines et 4 semaines après l'arrêt du traitement puisque le vémurafénib est pris en continu jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une intolérance qui nécessite l'arrêt du traitement.

Voilà. Merci.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce qui vous est proposé ici c'est donc premièrement l'extension à la première ligne du mélanome métastatique compte tenu des résultats en comparaison au traitement de référence aujourd'hui qui est la dacarbazine. Et deuxièmement, l'extension qui doit être discutée pour les patients porteurs d'une autre mutation que le V600E et notamment le V600K, sachant qu'en effet il s'agit là finalement de très peu de patients.

M. BEDANE : Autant je suis tout à fait favorable à l'indication en première ligne parce que ça montre un effet extrêmement net dès l'analyse intermédiaire sur le Déticène qui est la chimiothérapie de référence, autant je suis plus réservé sur la mutation parce que le test qui est utilisé dans cette étude est le test Cobas 4800 qui est commercialisé par le laboratoire Roche qui n'est pas le test qui était utilisé dans les précédentes études.

C'est un test, c'est une PCR avec hybridation in situ avec une sonde marquée normalement qui est une sonde spécifique BRAF V600E. Or, la mutation V600K est une mutation très différente puisque la polarité de l'acide aminé est différente et c'est susceptible d'induire des modifications conformationnelles de la protéine.

Donc, je ne suis absolument pas sûr qu'en l'état actuel des connaissances, on puisse certifier que le vémurafénib est aussi efficace sur la V600E que sur la V600K. Ceci est dit sous toute réserve, je ne suis absolument pas biochimiste mais pour avoir un peu l'habitude de manipuler des thérapies ciblées, on sait qu'on peut être délétère si on n'est pas efficace.

M. VITTECOQ : Sur le fond du dossier, dans l'étude que vous avez présentée qui est l'étude pivotale, le suivi médian c'est 4 mois, c'est ça ?

M. BEDANE : Oui, 4 mois.

M. VITTECOQ : Et la moyenne de survie c'est 6 mois, c'est ça ?

M. BEDANE : Sans progression je crois que c'est cinq mois et demi pour le vémurafénib et pour le Déticène, c'est 1,6, c'est un mois et demi donc.

M. VITTECOQ : Ceci étant on voit que les courbes se dissocient...

M. BEDANE : Oui, ça se dissocie de manière très nette. Je crois que là-dessus il n'y a pas de doute.

M. VITTECOQ : Qu'est-ce qui va se passer après ? Qu'est-ce qui va se passer après dans 2 champs, d'abord donc il y a l'ipilimumab... Comment ça va se positionner par rapport à ça ? Est-ce qu'on imagine qu'il va y avoir une extension de l'ATU aussi pour l'ipilimumab en première ligne et deuxièmement, comment peut s'améliorer l'espérance de vie des mélanomes...

M. BEDANE : Je pense qu'on va arriver à des thérapies combinées associant des thérapeutiques ciblées quand on a des mutations que ce soit des mutations de BRAF ou éventuellement les mutations c-kit puisque dans les mutations c-kit, là aussi il y a des possibilités thérapeutiques intéressantes avec l'imatinib, le masitinib et toute cette série de molécules. Je pense qu'on va arriver à des cocktails de molécules qui seront adaptés à chaque patient et peut être éventuellement des combinaisons avec des chimiothérapies, peut être si les patients ne répondent plus.

M. VITTECOQ : Mais il y a des essais qui sont débutés en France, non ?

M. BEDANE : Pour l'instant, non. C'est tout à fait préliminaire. Il n'y a pas d'essai d'association pour l'instant d'anti BRAF à une chimiothérapie. Je ne sais si ça se fera. Par contre, il y a des essais qui vont débiter en association à de la radiothérapie sur des métastases cérébrales en première ligne et après, je ne sais pas ce qui sera proposé. Ce qui est assez intéressant, c'est l'association aux anti MEK qui permet de re-sensibiliser les patients au vémurafénib quand la réponse est perdue. Pour l'instant, voilà l'état de la question ; on est vraiment au tout début de cette ère thérapeutique et ce sont des médicaments que l'on commence à utiliser.

M. VITTECOQ : Vous voulez faire un commentaire ?

Représentante de la Ligue contre le cancer : Je crois que l'écart est suffisamment significatif entre les deux médicaments quand on regarde la courbe pour se dire que ça a un intérêt. Maintenant pour l'histoire de ceux dont on ne sait pas s'ils sont bien testés, les patients peu nombreux là, je suis incapable de me prononcer.

M. VITTECOQ : Jean ?

M. DOUCET : Oui j'ai quelques questions à poser ou quelques remarques. Je comprends le souci par rapport au problème du mélanome métastatique, enfin on en a reparlé avec l'ipilimumab, bon, c'est majeur. Mais je suis un petit peu gêné par certains éléments du dossier. Il est dit en exergue que c'est effectivement une pathologie qui est finalement assez fréquente, sixième ou septième cancer. Et face à ça, on nous donne dans le dossier des essais portant sur 55 patients sur la phase 1, pour le BRIM 2 c'était 132 patients. Bon là, il y en a un peu plus, 675 ; ça pose une question par rapport à l'extrapolation des données que l'on pourra avoir à partir de ces études qui sont faites finalement sur des extrêmes petits nombres. Deuxièmement, il y a la question du positionnement par rapport à l'ipilimumab, que tu as souligné et que moi j'évoque aussi, parce qu'il faudrait savoir où tout ça va aller. Troisièmement, il y a une médiane de survie globale qui est finalement de 6 à 9 mois ; c'est décrit page 16. Or, sur les études cliniques qu'on avait dans le dossier, pas celle que vous avez présentée mais celles qu'on a dans le dossier, sur la première qui était une phase 1 uniquement, il y a une survie sans progression estimée d'environ 7 mois. Dans l'étude 2, 132 patients, étude ouverte non contrôlée, on a une médiane de survie de 7 mois avec, on a l'impression qu'il y a une sorte de médiane de survie à 10 ou 11 mois. Mais l'évaluation de la survie globale n'a pas pu être réalisée à ce stade. On a un manque d'information qui me semble extrêmement lourd. Bon, sur la phase 3 qui est finalement la première phase où il y a eu une étude comparative, vous décrivez effectivement un suivi médian à trois mois, on est quand même déjà un peu loin du compte même s'il y a une significativité, 675 patients d'accord.

Moi, j'avoue que je ne suis pas très convaincu sur le plan déjà au départ de l'efficacité, même s'il faut relativiser les choses. Je comprends la situation est difficile et le problème est difficile et je ne voudrais pas choquer la représentante de la Ligue sur le cancer là-dessus. En face de ça, on a pour la deuxième étude, 27 % de papillomes cutanés, 24 % de carcinomes épidermoïdes cutanés, on nous dit que des événements indésirables de grade 4 suivant ont été rarement rapportés, combien ? Allongement du QT rapportés, combien ? On manque de beaucoup d'informations. Moi je trouve qu'on a des informations sur l'efficacité qui sont encore très douteuses et en ce qui concerne la tolérance à mettre en face... Bon, peut être que ça fait un peu moins peur pour un dermatologue de dire qu'il y a un petit cancer cutané, on va le traiter, mais je trouve que c'est quelque chose qui est vraiment à double tranchant et je ne suis pas du tout convaincu en ce qui concerne le dossier de cette molécule.

M. VITTECOQ : Monsieur BEDANE, c'est vrai que l'histoire des cancers cutanés ça interpelle un peu parce que le cancer effet secondaire d'un médicament c'est quelque chose que...

M. BEDANE : Enfin, honnêtement, le cancer cutané, ce n'est vraiment pas un problème pour nous. Un carcinome épidermoïde, ça va mettre 30 ans à vous tuer alors que le mélanome, ça va vous tuer dans les 6 mois. Donc, c'est absolument pas le problème. Je suis plus inquiet effectivement par l'allongement de QT, les problèmes cardiaques qui pourraient y avoir mais le problème des carcinomes cutané, c'est un détail infime.

M. DOUCET : Alors pour avoir quand même l'émergence en 6 mois d'un carcinome cutané, ça veut dire que ça attaque fort. On a eu le débat pour une autre molécule pour une autre classe récemment où on était quand même assez surpris de voir l'émergence de certaines tumeurs qui semblaient... Là, on a l'impression que ça va quand même très vite.

M. BEDANE : Je crois que le problème enfin, je crois que tous les malades vous le diraient... Jusqu'aux thérapies ciblées, jusqu'à l'ipilimumab, on regardait pousser les métastases de nos patients en leur faisant des chimiothérapies toxiques. On expliquait à nos patients que si la métastase avait grossi simplement de 50 % en 6 mois, c'était déjà pas mal et qu'on considérait que la maladie était à peu près stabilisée et tous les patients qui étaient un peu informés et leurs familles savaient très bien qu'ils ne passeraient pas l'année.

Là, on a actuellement, pour la première fois, une molécule dans laquelle on a un taux de stabilisation de la maladie qui est à presque 50 %. Ça n'est jamais arrivé. Pour nous, il y a une véritable urgence thérapeutique à pouvoir utiliser ces molécules. Vous avez à peu près, en termes de stabilisation, le Déticène c'est à peu près 5 % et là, on arrive à des taux de presque 50 %. Ce qui est énorme, on n'a jamais eu ce résultat là dans le mélanome.

M. BERGMANN : Je veux bien regarder le dossier et tous les papiers du New England, ce produit a un effet spectaculaire. Malheureusement, il a un effet qui probablement s'épuise assez vite et l'avenir est probablement, pour ceux qui ont la mutation, un démarrage avec celui-là et puis quand ils vont, au bout de quelques mois échapper, parce qu'ils vont tous échapper, passer à l'ipilimumab. Ce qui va poser des problèmes de coût. Mais, il est clair que les dermatologues vont tous, quand le malade a la chance d'avoir la mutation, ils vont tous commencer par celui-là car l'autre a un retard à l'efficacité que celui-là n'a pas. Je crois vraiment que c'est un truc spectaculaire.

M. DOUCET : Ça n'apparaît pas dans le dossier...

M. BERGMANN : Dans le New England, il y a un dessin qui est très bien fait où malade par malade on met le delta en plus ou en moins dans les 2 groupes de patients. Tu vois tous les malades de l'essai sont dans la partie positive de l'évolutivité. Franchement, en terme d'efficacité, il n'y a pas de problème. Le problème c'est l'épuisement de l'effet.

M. DOUCET : Dans ce cas-là, il aurait fallu que le dossier soit un peu plus complet.

M. BERGMANN : Il faut lire le New England.

M. VITTECOQ : Pour revenir à la demande d'ATU de cohorte, je crois qu'à mon avis il va y avoir un consensus compte tenu de la gravité du mélanome pour dire qu'il faut faire quelque chose mais on est dans une situation réglementaire qui est un petit peu particulière puisque donc l'ATU est réservée, je me retourne vers Monsieur le Directeur quand même, quand il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

Mme BELORGEY : Appropriée !

M. VITTECOQ : Appropriée. C'est ça dans les textes ?

Mme BELORGEY : Compte tenu du contexte il faut se demander si la dacarbazine aujourd'hui est appropriée.

M. VITTECOQ : Alors donc j'en arrive au deuxième point qui justifie au jour d'aujourd'hui la première ligne de l'ATU de cohorte, c'est que le Déticène est une perte de chance pour un patient comme ça. Donc quel est l'avenir du Déticène sur le fond parce que le problème c'est nos effets de mille feuilles, c'est à dire que si, on est content qu'il y ait un progrès dans le mélanome, ça on ne peut que s'en réjouir, mais, à un moment il va falloir que dans le Vidal il apparaisse que le Déticène n'est plus tellement le traitement du mélanome. Quelle est la place qui va rester au Déticène ?

M. BEDANE : D'abord il y a tous les patients qui ne sont pas mutés donc ceux-là peuvent bénéficier éventuellement de l'ipilimumab mais sinon il reste des chimiothérapies.

Mme BELORGEY : Mais ipilimumab est en deuxième ligne.

M. BEDANE : Et ipilimumab est en deuxième ligne. Je voudrais rappeler quand même que les AMM dans le mélanome, il y en a très peu. Il y a eu le Déticène, je crois que c'est les années 70. Il y a eu la fotémustine quelques années après avec un dossier qui maintenant ne passerait plus. Et il y a eu l'interféron à fortes doses à la fin des années 90 qui n'est pratiquement plus utilisé ; et je vous assure que les différentiels de survie sans récurrence étaient minimes et à l'époque, on a accordé une ATU. Là on a vraiment une différence d'efficacité qui saute aux yeux.

M. VITTECOQ : Bon. Oui, Alain...

M. BAUMELOU : On a évoqué le problème des carcinomes donc je n'y reviendrai pas, par contre, quelle est la signification des LDH ? C'est spécifique de la cellule du mélanome ou c'est représentatif de la masse tumorale ? Est-ce qu'il y a une corrélation avec les effets indésirables notamment carcinomes induits ?

M. BEDANE : Non, les LDH sont représentatifs de la masse tumorale et c'est surtout très représentatif de l'atteinte hépatique et osseuse ; donc c'est un facteur de mauvais pronostics. De façon générale on sait que les patients, c'est d'ailleurs maintenant un critère de stratification pour randomiser les patients dans les essais thérapeutiques... Aucune corrélation avec les carcinomes induits ou autres.

M. VITTECOQ : Oui, Jean.

M. DOUCET : Moi je ne comprends toujours pas pourquoi on ne peut pas mener des études avec un peu plus de patients quand même. Ce sont des patients, je comprends, qui doivent être complètement sensibilisés au problème, ça c'est certain... Il doit y avoir des entrées dans les études beaucoup plus faciles. Là on a 300 patients par bras pour une seule étude. Je comprends que cela soit une étude de base mais qu'on parte sur une décision sur une seule étude puisque les deux précédentes ne sont pas quand même très convaincantes. C'est ça que je ne comprends pas sur le plan de la méthodologie ; on ne va pas, bien entendu demander 10 000 patients mais il y a quand même un minimum à avoir. Pourquoi ce calcul de patients ? Est-ce que ça repose sur quelque chose ? J'aimerais le savoir de façon à sensibiliser un petit peu, qu'on ait des dossiers qui soient solides. On me cite le New England, je veux bien, mais le New England, je ne le vois pas là-dedans et les arguments... Voyez, je suis en difficulté.

M. BEDANE : Ah si, la première étude a été publiée dans le New England...

M. DOUCET : Oui mais attendez, excusez-moi. Nous, on a ces documents ; on ne va pas regarder toute la littérature sur les 1000 pages qu'on a à voir pour chaque commission d'AMM.

M. BEDANE : Oui là je ne peux pas vous dire. Je ne sais pas quels documents vous avez. Ce que je veux dire quand même, c'est que le mélanome, même si l'incidence double à peu près tous les 10 ans, ça reste un cancer rare. On a un mélanome quand on a 30 cancers du colon ou 50 cancers du col de l'utérus. Il faut se souvenir que ça reste un cancer relativement rare pour...

M. DOUCET : 50 000 en Europe tous les ans.

M. BEDANE : Pour Limoges, on a un bassin de population de recrutement de 1,5 million d'habitants, on a 70 nouveaux cas de mélanomes par an et très peu sont métastatiques heureusement, et encore moins sont mutés, bien évidemment.

M. VITTECOQ : Je crois surtout qu'au jour d'aujourd'hui on vit une époque nouvelle dans le mélanome. C'était une période de désespérance thérapeutique et on voit des choses qui se créent et le rôle à mon avis de l'INCa est probablement de favoriser de nouveaux essais, de nouveaux types d'essais qui vont vers les compléments de ça en fait. Donc il va y avoir des choses nouvelles qui vont se faire et c'est évident qu'il faut que les patients soient captés dans les sites thérapeutiques au maximum.

Bon oui, Michel...

M. LIEVRE : Pour répondre à Jean, je ne pense pas qu'il y ait un problème du point de vue de la puissance de l'étude. C'est une analyse intermédiaire. On a une différence qui est très significative, c'est à dire avec un intervalle de confiance dont la borne supérieure est à 0,55 en risque relatif sur la mortalité, sur la survie globale. Or, moi, il me semble que s'il y a un paramètre important dans une maladie, dans le mélanome métastatique avec une survie qui est courte, c'est la survie globale. Parce que la survie sans progression... après tout, on peut mourir guéri. Donc, c'est peut être intéressant d'un point de vue mécanistique, explicatif mais, d'un point de vue clinique il n'y a que la survie globale qui compte pour une maladie avec une médiane de survie courte. Finalement, quand on regarde la page 36 contre dacarbazine pour une analyse intermédiaire, il n'y a vraiment pas de problème qui se pose à ce niveau-là. Ça ne veut pas dire qu'à long terme, probablement que les courbes ne vont pas se rejoindre du fait des échappements, mais il y aura quand même un groupe de patients qui aura eu une survie beaucoup plus longue. Donc, si on regarde en lecture horizontale de la courbe, c'est vrai qu'on ne gagne pas énormément, on gagne là sur cette durée, on gagne 2 mois. Mais, il y a quand même une différence sensible qui finalement montre que l'étude avait bien la puissance qu'il fallait.

M. VITTECOQ : Marie-Joëlle... et puis après on va...

Mme FAUCHER-GRASSIN : Je voulais juste poser une question. Parmi les patients qui ont des mélanomes métastatiques, combien ont la mutation BRAF 600E ?

M. BEDANE : Il y a un sous-type de mélanome qui a plus volontiers la mutation BRAF 600E, c'est les SSM, c'est une forme anatomo-clinique qui est assez fréquente et en gros on peut considérer que c'est quasiment 1 patient sur 2.

M. VITTECOQ : Je pense qu'on a fait le tour du débat. Je pense qu'il y a un consensus même si on peut toujours penser qu'il y a des points qui devraient être un peu...

M. DOUCET : Il y avait deux questions, il y avait aussi l'extension... Il y a deux questions en fait.

M. VITTECOQ : Alors déjà, est-ce que sur la première ligne il y a un consensus ? Bon, je crois qu'il y a... Bon après, la deuxième question c'est ?

M. BEDANE : La deuxième question si vous voulez c'est le type de mutation puisque là, les premiers essais qui ont été faits portaient sur des mutations V600E. Or, le laboratoire qui soumet la demande d'ATU de cohorte souhaiterait étendre à l'ensemble des mutations BRAF. Bon, ça représente en gros 5-6 % de l'ensemble des mutations BRAF, donc c'est assez peu.

Moi le souci que j'ai, pour en avoir discuté avec les biochimistes qui font le test chez nous, tout simplement est que, entre la V600E et la V600K, qui est l'autre mutation la plus fréquente bien que ça représente à peu près 5 %, il y a un changement de polarité d'acide aminé donc peut-être c'est susceptible d'induire une modification conformationnelle de la molécule et là je pense que, on ne sait pas vraiment ce qu'on fait et qu'on n'a pas assez de données puisqu'on a seulement 20 patients avec la mutation non E qui ont été traités et le laboratoire nous dit seulement que le profil de tolérance est le même. Donc, moi je serai réservé là-dessus et je pense que pour l'instant il faudrait réserver le traitement en première ligne à la V600E, qui de toutes manières est la plus fréquente : c'est 92 % des cas.

M. CLAUDE : Oui, je suis d'accord avec vous mais les biochimistes moléculaires, ils proposeraient quoi comme investigations ? Parce qu'ils veulent faire de la protéomique, quelque chose comme ça ?

M. BEDANE : Là, je ne peux pas répondre là-dessus, je ne sais pas quels sont les projets de Roche.

M. CLAUDE : Je suis tout à fait d'accord, c'est vrai que les 7 % qui sont très inférieurs en proportion, on ne sais pas trop mais... pour pouvoir savoir si c'est pertinent, il faudrait savoir ce qu'il faut faire.

M.BEDANE : Oui, exactement tout à fait. Il faudrait que Roche nous donne des informations complémentaires.

M. CLAUDE : Ce qu'il faut faire en biologie moléculaire au départ...

M. BEDANE : Parce que le test proposé par Roche est une PCR avec une hybridation in situ, voilà, le Cobas. Ce n'est pas un séquençage complet. Donc, moi je trouve qu'il y a une grosse ambiguïté dans le dossier et qu'à ce niveau-là il est assez incomplet parce qu'on ne sait pas vraiment ce que le Cobas représente et ce qu'il vont tester comme mutation.

M. VITTECOQ : Et pour ces gens, ces 5 % là, l'alternative thérapeutique c'est quoi ?

M. BEDANE : Et bien après, c'est tout autre traitement : dacarbazine, ipilimumab ou autre chose.

M. VITTECOQ : On a compris dans votre expression que vous, vous n'étiez pas favorable à ça.

M. BEDANE : Je trouve que le nombre de patients traités est insuffisant. Il y a eu 20 patients dans la cohorte traitée sur les C BRIM 3.

M. VITTECOQ : Votre sentiment c'est que vous n'êtes pas favorable à ça.

M. BEDANE : Parce que moi je ne me sens pas capable de répondre et je ne pense pas que l'on puisse sur ces 20 patients dire que le profil d'efficacité est le même.

M. VITTECOQ : Est-ce que il n'y aurait pas éventuellement, je réfléchis à voix haute comme ça... Dire que dans la cohorte soient réservés ceux qui sont dans le cadre de la cohorte et qu'à la limite de gérer en nominatif avec un observatoire très précis parce que, sur le fond, il est pas impossible que ça représente une perte de chance pour ces gens-là. Le mieux serait de ne pas les mélanger pour bien les identifier.

Evaluateur de l'Afssaps : Mais pourquoi ne pas faire des essais ? On a montré un essai GSK dans le V600K, pourquoi pas chez Roche ?

M. VITTECOQ : Oui, tout à fait.

M. LIEVRE : A ce propos, il y a quelque chose que je ne comprends pas parce que parmi les critères de sélection des patients, il y avait des porteurs de mutations V600E. Or quand on regarde les patients qui ont été inclus, la plupart l'ont mais il y en a quand même 56 qui ne l'ont pas. Comment ça se fait que ces patients aient été inclus ?

M. BEDANE : Effectivement ça fait partie des faiblesses de ce dossier à mon avis et ces patients n'auraient normalement pas dû être inclus dans l'essai. Je pense qu'on a simplement fait le test pour rechercher la mutation V600 sans préciser quel était l'acide aminé muté. Je pense que c'est ça qui a dû être fait. Et le test Cobas en fait a été introduit en cours d'étude. Le Cobas 4800, c'est un test commercialisé par le laboratoire.

Evaluateur de l'Afssaps : Le problème de ces traitements c'est que les tests sont développés en même temps que les essais cliniques sont menés. Pour toutes ces thérapies ciblées, on le voit bien, il y a toujours un problème de test en cours de développement.

M. LIEVRE : Dans l'étude au départ, c'était un autre test ? L'étude a été faite avec Singer, c'est ça ?

M.BEDANE : Donc il y a un séquençage complet qui permet de préciser complètement les mutations. C'est pour ça qu'ils ont trouvé quelques mutations V600K.

M.VITTECOQ : Pour ne pas allonger le débat, parce qu'il faut qu'on avance. La recommandation c'est de vraiment limiter à la population qui est 50% de mélanomes, finalement. Pour cette frange-là, ce qu'il faut c'est inciter fortement à des études (qui sont probablement difficiles à faire) ouvertes ou autres ; mais au moins avoir une capacité d'observatoire quand même. Je ne suis pas certain que vous n'allez pas avoir des demandes d'ATU nominatives à gérer... Mais on verra comment faire. En tous cas, au moins, que ces patients puissent être captés dans quelque chose de prospectif. Est-ce qu'il y a un consensus là-dessus ?

Merci beaucoup.

M.BERGMANN : Après, ça ne nous concerne pas directement mais je voulais juste vous informer de la problématique posée par ces ATU dans le mélanome métastatique pour les COMEDIMS, c'est pour les budgets hospitaliers.

Le passage pour l'ipilimumab de l'ATU nominative gratuite à une ATU de cohorte a conduit la firme BMS à demander un prix moyen de cure par patient pour quatre cycles. Comme d'habitude les ATU ne sont pas négociables, ils ne sont pas passés au CEPS... Il faut bien savoir qu'à chaque fois qu'on donne une ATU de

cohorte, on entraîne une espèce de mise en otage - pour la bonne raison de médicaments efficaces pour les malades – des budgets hospitaliers sur des prix non négociés qui sont crapuleusement élevés parce que ce sera les prix de départ de négociations avec CEPS dans un an ou deux quand le produit sera passé en transparence.

M. VITTECOQ : J'entends ce que tu dis mais on ne va pas allonger ce débat-là. Je rappelle que le rôle de la commission d'AMM est d'apprécier le rapport bénéfice/risque et pas les aspects économiques.

M. BERGMANN : C'est ma contribution au problème économique plus général.

Mme FAUCHER-GRASSIN : Juste pour rejoindre ce que vient de dire Jean-François BERGMANN, c'est vrai que l'économique on ne peut pas l'évoquer ici mais, sur le terrain, il y a des bons médicaments qui sortent et que nous ne pouvons pas prescrire aux patients. Nous n'avons plus les moyens de financer dans nos hôpitaux, ni au niveau régional, ni au niveau local. Même si ce n'est pas abordé là ; il faudrait que ce soit abordé quelque part, c'est certain.

M. CLAUDE : C'est la question de la valeur économique de la prolongation de la vie.

M. VITTECOQ : On ne s'enlise pas dans ce débat-là.

M. DOUCET : Non pas là-dessus, c'est autre chose.

L'étude que vous avez rapportée a une durée de combien de temps ? Puisque là, c'était l'analyse intermédiaire.

M. BAUMELOU : Huit mois.

M. DOUCET : Est-ce qu'on peut avoir une révision peut-être de ce débat lorsqu'on aura la fin de l'étude ? Parce que là on donne une ATU de cohorte... Définitive.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, non. Il y a un dossier d'AMM.

M. DOUCET : Oui d'accord, mais est-ce qu'on pourra avoir une révision quand même des choses au terme de l'étude ?

M. VITTECOQ : Ecoute, l'ATU, on est déjà en train de la réviser... Parce que la première fois c'était il y a six mois ou huit mois. On revoit à nouveau et je ne doute pas que dans quelques temps on va encore en discuter. C'est parce qu'il y a des choses qui changent dans le mélanome, soyons clairs. Bien sur, on va en reparler.

Merci M. BEDANE, merci Madame.

Le troisième, Chantal ou Cécile.

o **UPLYSO 200 U, poudre pour solution pour perfusion – Taliglucérase - PFIZER**
Modification du RCP de l'ATU de cohorte en raison de réactions allergiques

Evaluateur de l'Afssaps : Le troisième dossier concerne UPLYSO ou Taliglucérase. Il s'agit ici d'une modification du RCP de la notice d'une ATU de cohorte qui a été accordée en 2010 dans un contexte très particulier de difficulté mondiale d'approvisionnement du médicament de référence de la maladie de Gaucher, le Cerezyme. A cette époque en 2010, l'AFSSAPS avait accordé deux ATU de cohorte à 2 nouveaux produits pour permettre et garantir à tous les patients français un traitement pérenne en enzymothérapie. Il s'agissait à l'époque du VPRIV ou vélaglucérase et UPLYSO ou taliglucérase.

Depuis VPRIV a obtenu une AMM. Taliglucérase est toujours en ATU de cohorte avec 23 patients traités qui sont suivis dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique.

Je rappelle qu'au même moment, en 2010, l'AFSSAPS avait élaboré des recommandations de prise en charge de la maladie de Gaucher qui ont été revues deux fois, compte tenu justement de l'évolution de ses difficultés d'approvisionnement de Cerezyme et de la mise sur le marché de VPRIV.

Ce qui nous intéresse aujourd'hui c'est la modification du RCP d'UPLYSO qui concerne donc ces 23 patients actuellement traités. Cette modification est proposée du fait de la notification de cas de bronchospasme et de choc anaphylactique survenus dans le cadre de l'ATU de cohorte. Cela montre que la remontée d'information marche bien dans les ATU de cohorte. Ceci nous permet aujourd'hui de modifier un RCP alors que le dossier d'AMM est en cours d'évaluation.

Après étude des données internationales, après avis du CRPV en charge de cette ATU de cohorte et aussi avis du centre de référence de la maladie de Gaucher, il est proposé aujourd'hui d'ajouter dans la rubrique « effets indésirables » ces bronchospasmes et chocs anaphylactiques, de modifier aussi la surveillance des patients dans le cadre de l'ATU de cohorte (le produit étant perfusé à l'hôpital, nous demandons à ce que les patients soient surveillés et gardés un peu plus longtemps, au moins une heure après l'arrêt du traitement), de systématiser la pré-médication chez les patients à risque et enfin de bien distinguer, dans le RCP, ce qui s'appelle « réaction liée à la perfusion » et « hypersensibilité » dans la description des effets indésirables.

Voilà ce que nous vous proposons aujourd'hui : une modification du RCP, une modification de la prise en charge des patients et de leur surveillance.

M. VITTECOQ : Je pense qu'il y a un consensus

M. PRUGNAUD : Je voudrais juste faire un point. Je n'avais pas pu assister aux premières ATU de cohorte qui ont été données pour ces produits.

On se trouve là avec trois produits qui sont, par leurs systèmes d'obtention différents et par leurs aspects (notamment la glycosylation de la chaîne protéique) très différents. Le premier est obtenu sur CHO, cellule d'ovaire d'hamster, avec une glycosylation principale de la chaîne protéique qui ressemble très fortement à celle des glucocérobrosidases naturelles (et notamment trois mannoses qui sont libres pour pouvoir avoir l'optec par les macrophages). La présence d'un fucose en position 1-6 à la position naturelle .

Avec le vélaglucérase, on est avec une production sur fibroblaste humain et neuf mannoses en position glycosylation qui sont très différents. Je crois qu'on a à regarder le suivi à long terme de la tolérance de ce produit-là parce que c'est très différent de la glycosylation naturelle humaine.

Avec la télaglucérase, qui est obtenue sur des cellules de carottes transgéniques, on est là aussi avec une glycosylation totalement différente : trois mannoses mais avec présence de fucoses et de xyloses supplémentaires qui sont dans des positions différentes des chaînes humaines.

Quand j'ai regardé la réponse immunitaire, recherche d'anticorps et tout ce que l'on a dit ; je trouve que le texte est nécessaire mais pas suffisant. Je suis surpris que l'on ait pas imposé la traçabilité notamment des numéros de lot pour chacun des patients pour ces produits-là à long terme. Ça me semble être l'un des points fondamental. On se trouve avec des produits qui ont une même activité enzymatique (ça c'est extrêmement intéressant), une pharmacocinétique qui est certainement différente du fait même de la glycosylation qui est différente pour chacun des trois produits et un certain nombre de points que l'on connaît mal, à l'heure actuelle, dans la tolérance à long terme.

Je suis assez étonné qu'on n'impose pas, comme on l'a fait pour les médicaments dérivés du sang, la traçabilité au numéro de lot pour ces patients-là. Pour en avoir discuté longuement avec mes collègues qui ont été confrontés à devoir changer et à devoir substituer, plutôt, à pratiquer de l'interchangeabilité pour ces produits-là (pour des patients parce qu'ils n'avaient plus de Cerezyme), on se retrouve avec un suivi où, certes on sait qu'il y a eu le produit qui a été prescrit par son nom commercial, sa dénomination mais, on ne sait absolument pas le numéro de lot, on ne sait pas un certain nombre de choses, etc. ; alors qu'on avait imposé ça pour les médicaments dérivés du sang et que ça avait son intérêt dans un problème de sécurité vis-à-vis des patients. Pourquoi on ne le fait pas pour des produits et pour un nombre de patient extrêmement restreints ? Pourquoi on n'impose pas ça ; alors que ça me semble capital ? Quand on a eu l'affaire de l'Epex avec les érythroblastopénies, c'était lié à des lots spécifiques et non pas au produit en général. Là, si on a un suivi à faire en terme de sécurité des patients et en terme notamment... Que ce soit des réactions allergiques primaires ou que ce soit des effets secondaires à plus long terme qu'on risque d'observer, il faut qu'on ait un suivi au numéro de lot. Or, pour en avoir discuté avec la plupart de mes collègues hospitaliers, ils ne font pas le suivi avec un numéro de lot... et je trouve ça dommageable. Là, c'est de la responsabilité, me semble-t-il, de l'AFSSAPS d'introduire une telle notion.

M. VITTECOQ : Je suis bien entendu complètement d'accord avec ce que tu dis... et même presque surpris parce qu'on a eu plusieurs fois ce débat-là (à chaque fois qu'on parle de produits dans des pathologies orphelines) avec les centres de référence. Ça apparaît une espèce de sécurité que le centre de référence gère les choses. On nous dit qu'ils le gèrent très bien. On a souvent dit, d'ailleurs ici, que ce serait important que l'on ait des retours sur le fonctionnement. Je pense que l'on pourrait prendre quelques cas d'école de pathologies orphelines pour voir comment sont vraiment gérées les choses et effectivement avec la traçabilité que tu évoques.

Je crois qu'il faut qu'on remette ce dossier-là. Il y a derrière, à la fois, des pathologies qui sont extrêmement complexes (donc c'est logique qu'il y ait des centres de référence), extrêmement coûteuses par ailleurs et donc l'aspect de bénéfique/risque.

Evaluateur de l'Afssaps : Un petit point de précision. Le dosage des anticorps est réalisé avant la mise sous traitement, ça c'est vrai. En cas d'effets indésirables on a également instauré un suivi des anticorps. Le suivi de la traçabilité des produits n'a été demandé ni pour Cerezyme ni demandé pour VPRIV.

Je pense que c'est logique d'entendre votre remarque. On peut y répondre le faire pour taliglucérase mais il faudrait aussi le demander pour les autres médicaments.

M. PRUGNAUD : C'est évident. Je ne demande pas que pour ce produit-là. Je demande pour l'ensemble de ces produits-là. On en train d'assister... Dans les dix ans qui vont venir, on va avoir un nombre de produits de bio-technologies qui être faramineux avec des grandes difficultés à suivre, non seulement les traitements princeps initiaux de référence, mais aussi avec l'arrivée des bio-similaires, avec l'arrivée d'un certain nombre de choses... On va se retrouver, à un certain moment dans une situation qui sera celle des médicaments dérivés du sang en 1993-1995. Je crois que c'est tout-à-fait dommageable de ne pas mettre en place, pour ses bio-thérapies-là, les problèmes de traçabilité.

C'est tout, je crois que c'est capital.

M. VITTECOQ : Je crois que le message a été entendu. Il va y avoir une réflexion, à mon avis, de l'agence. Il y a un problème de choses pratiques. Comment le faire avec tout ce que tu évoques aussi sur les bio-similaires de façon globale, quand même ?

Mme FAUCHER-GRASSIN : Nous nous sommes organisés pour le faire pour les médicaments dérivés du sang. Ça ne représente pas tellement de patients. Ça ne paraît pas trop difficile de le faire pour ce type de médicaments. On est équipés maintenant dans les hôpitaux pour pouvoir le faire. Ça doit pas être trop compliqué. En revanche, ça ne sera pas le centre de référence. Ça sera, à chaque fois, la pharmacie hospitalière qui dispense le médicament.

M. VITTECOQ : Donc il faut revoir l'articulation avec le centre de référence. C'est ça la difficulté, quand même, certainement. J'entends en tous cas qu'il y a des gens qui sont volontaires pour participer à une réflexion.

M. RICHE : Moi j'étais persuadé que c'était fait.

M. CLAUDE : Moi aussi.

M. PRUGNAUD : Des discussions avec des collègues, j'en ai encore eu hier, ils savent, ils mettent dans le suivi du dossier le nom du produit. Point final. Je vous assure que si un jour on a un problème... Avec la taliglucérase, on passe à une autre technologie qui est la technologie des bio-réacteurs à usage unique. C'est-à-dire des bio-réacteurs qui sont en plastique, qu'on va changer, etc. Pour l'instant on n'a pas d'expérience. C'est le premier produit au monde qui sorte comme ça. Je crois qu'il faut quand même qu'on ait conscience qu'on fait certes des progrès technologiques immenses mais qu'il faut mettre en face, aussi, le suivi par rapport à ces progrès technologiques.

M. VITTECOQ : Le message a été reçu.

Oui, Alain.

M. BAUMELOU : Dans ce circuit du médicament, ta traçabilité, tu l'imagines dès le départ fabricant, pas au niveau du pharmacien hospitalier. Le pharmacien hospitalier ne fait que continuer...

M. PRUGNAUD : Oui, naturellement. Elle existe déjà dès le départ au niveau du fabricant et puis, ça s'arrête au moment de l'utilisation chez le patient et au niveau du système hospitalier.

M. VITTECOQ : Pour clore le débat sur l'UPLYSO : en fait ce que tu nous demandes là est juste de modifier le RCP. Je crois qu'il n'y a pas de difficulté. Je pense que tout le monde est d'accord là-dessus.

Evaluateur de l'Afssaps : On peut rajouter l'obligation de suivre le lot. Ça ne me choque pas. On peut le faire pour ce produit-là. Mais il faut aussi le faire pour les autres

M. VITTECOQ : Monsieur le Directeur.

M. HEBERT : Donc on le fait pour celui-là et ça c'est très clair. Je pense qu'il faut engager une réflexion pour l'élargir assez rapidement aux autres sujets.

M. PRUGNAUD : Je rappelle simplement qu'il y a un point qui est passé complètement inaperçu : une décision qui a été prise par l'EMA le 26 novembre 2010 concernant le passage lors d'un essai sur une érythropoïétine bio-similaire de passage de la voie intra-veineuse à la voie sous-cutanée. Il y a eu des érythroblastopénies qui se sont produites lorsqu'il y a eu ce passage. Il a été ajouté dans le RCP que, s'il y avait changement de produit, le médecin devait préciser le nom du produit (soit son nom commercial, soit le

nom de la dénomination commune internationale) suivi de la firme qui produisait ce produit-là. C'est pas suffisant ça. Il fallait aussi s'intéresser au numéro de lot.

Je crois qu'on est vraiment très en retard par rapport au type de suivi que l'on doit avoir, non seulement en France, mais même à l'Europe. Ca, c'est grave ! Enfin, ça me semble grave.

M. VITTECOQ : Ok, message reçu.

- **Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de quinine dans l'indication du traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles.**

M. VITTECOQ : Chantal, on va commencer l'Hexaquine puis on va revenir sur le tafamidis quand notre représentant des patients est arrivé.

On revient sur le dossier Hexaquine que l'on a vu il y a deux commissions, je crois.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, ce dossier a déjà été revu à la commission de fin juin. La commission d'AMM avait demandé quelques données complémentaires. Il s'agit de la quinine qui est actuellement indiquée dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles.

Pour faire un résumé, les données complémentaires étaient de savoir quelles étaient les pratiques et les alternatives éventuellement utilisées pour les crampes, de faire un historique plus détaillé des mesures prises par la FDA concernant la quinine, de faire un bilan des AMM au niveau européen et enfin de décrire la typologie des prescripteurs et des patients traités à partir des données EGB.

M. LIEVRE avait proposé de revoir les méta-analyses que nous avons analysées. Est-ce que vous voulez nous donner votre analyse de ces méta-analyses Cochrane récentes, 2010 ?

M. LIEVRE : La méta-analyse Cochrane est quand même la maison de référence sur le plan méthodologie des méta-analyses. Les questions que l'on a à se poser sont toujours les mêmes : est-ce que c'est vraiment exhaustif ; est-ce qu'il y a un biais de publication qui fasse que seules les études positives ont été publiées ?

Il ne semble pas puisque, dans cette méta-analyse, il y a des essais qui n'ont justement pas été publiés, qui ont pu être récupérés. Effectivement, la quantité d'effets globale est un peu moins bonne que celle des études publiées. On peut penser que les études publiées étaient les plus favorables au produit. Dans l'ensemble, il reste quelque chose, il reste un effet.

Compte tenu des qualités des études (qui sont très moyennes du point de vue de la qualité) et de l'hétérogénéité des résultats, il est difficile de savoir quelle est la quantité d'effet exacte. Mais, sur le plan de l'hétérogénéité (qui rend les résultats d'une méta-analyse toujours très difficiles à interpréter) on voit quand même que c'est une hétérogénéité qui est essentiellement quantitative. Ce n'est pas dû à des essais qui sont dans l'autre sens qui montreraient un effet néfaste du produit sur les crampes et d'autres qui montreraient un effet favorable. Ils sont tous du côté favorable mais il y en a qui sont beaucoup plus favorables que d'autres. Au total, cette méta-analyse prouve qu'il y a un effet favorable de la quinine mais qu'il est très difficile de savoir de combien.

Personnellement, la question que je me pose est : qu'est-ce que ça représente d'un point de vue clinique ? Il y a une diminution du nombre de crampes mais chez des patients qui en ont beaucoup au départ. Il y a un grand nombre de crampes hebdomadaires. Or il me semble que le débat porte sur : pour un patient, passer de 10 crampes à 6 crampes par semaine, est-ce que ça fait vraiment une différence dans la qualité de vie ? Le paramètre qui serait le plus intéressant (mais dont on ne dispose pas) est de savoir s'il y a des patients qui avaient des crampes et qui n'en ont plus lorsqu'ils sont sous traitement.

M. VITTECOQ : Globalement, il y a un effet mais la quantité d'effet n'est pas quantifiable, c'est ça ? Merci d'avoir expliqué clairement. A priori, ça a l'air de servir à quelque chose mais l'utilisation qui était faite en France était quand même assez large. Et puis, le niveau de risque que cela peut représenter est-il bien capté ?

Evaluateur de l'Afssaps : On a posé quelques questions au groupe référent médecins généralistes de l'AFSSAPS. Pour résumer par rapport aux réponses que l'on a eu : un certain nombre de médecins généralistes n'utilisent jamais l'Hexaquine, et font un bilan des causes secondaires, puis utilisent ensuite secondairement la vitamine B ou le magnésium ; d'autres l'utilisent très rarement, font également un bilan ; les alternatives principales sont la vitamine B ou les décontracturants type thiocolchicoside ; un médecin généraliste disait qu'il l'utilisait dans la fibromyalgie ou dans les séquelles de la maladie de Lyme, en général les médecins interrogés l'utilisent de façon très courte, mais pour la fibromyalgie ou dans les séquelles de la maladie de Lyme de façon plus prolongée (donc en dehors de l'AMM).

Bilan de l'historique au niveau de la FDA.

Evaluateur de l'Afssaps : En fait, avant 1994, il existait aux USA des produits qui avaient comme indication le paludisme, les crampes, le syndrome des jambes sans repos. Concernant l'indication crampes, il s'agissait uniquement d'un statut OTC. Ce dont on est sûrs c'est qu'en 1994 tous les médicaments OTC qui contenaient de la quinine ont été revus. La FDA a considéré qu'en l'absence d'une efficacité suffisante et avec un risque démontré, ces produits ne devaient plus être vendus en OTC. Ce dont on est sûr aussi c'est que depuis 2005 il y a un médicament aux États-Unis qui contient de la quinine, utilisé dans le traitement de paludisme, qui s'appelle Qualaquin, et qui est sur prescription médicale.

On sait aussi qu'étant donné la prévalence du paludisme aux États-Unis, il y a un très fort mésusage et que ce produit est utilisé dans le cadre de l'indication des crampes musculaires. La FDA a communiqué à ce sujet en 2009 et en 2010 pour rappeler les risques liés à cette utilisation dans les crampes musculaires et notamment attirer l'attention des patients et des prescripteurs sur les risques d'hypersensibilité, sur les risques de thrombopénie notamment.

Depuis la commercialisation de Qualaquin il y a eu 38 cas graves qui ont été rapportés, dont 2 décès, liés à ces effets indésirables.

M. VITTECOQ : Hématologiques ?

Evaluateur de l'Afssaps : Hématologiques, oui.

Comme vous le savez, nous avons envoyé une information non urgente aux autres états membres de l'Union Européenne pour savoir si ces produits étaient commercialisés dans l'Union. On n'a eu que 19 réponses sur 27. Il y a 9 pays qui ont des médicaments contenant de la quinine ou un dérivé de la quinine et au moins 3 pays avec une indication dans les crampes : l'Allemagne, l'Irlande, et les Pays Bas. Le Royaume-Uni n'a pas répondu à la *non urgent information*, mais on a retrouvé sur le site de MHRA un médicament qui a les deux indications : le paludisme et les crampes musculaires. Actuellement il y a une procédure de réévaluation engagée sur la sécurité du médicament en Allemagne, une communication sur l'utilisation en Irlande et une révision des conditions de délivrance aux Pays-Bas. Il y a un autre pays aussi qui nous a déclaré, je crois que c'est le Danemark, attendre avec impatience les résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque en France.

Pour les données de remboursement, basées sur l'EGB (2008-2010), en 2010, 665 000 patients ont été traités en France. Environ 60% des prescriptions concernent des personnes de plus de 60 ans et 65% de femmes. Les médecins prescripteurs sont, comme vous l'attendiez, à plus de 95% des médecins généralistes. Pour 60% de patients, la prescription est ponctuelle, il y a une seule délivrance dans la période interrogée. Mais entre 16% et 28% des patients utiliseraient la quinine en traitement continu, en moyenne entre deux mois et demi et six mois. Sachant que dans les observations que l'on vous avait montré la fois dernière il y avait même des patients qui l'utilisaient sur une période plus longue. 30% des patients ont au moins une fois dans l'année une co-délivrance d'anxiolytiques et d'hypnotiques et de médicaments à base de quinine – je crois que c'est la dernière diapositive avant la conclusion.

M. VITTECOQ : Donc le débat est ouvert. Oui Alain ?

M. BAUMELOU : Michel parlait du problème clinique. Alors moi je peux donner un petit avis, qui ne vaut que ce qu'il vaut, parce que c'est un avis clinicien, sans essais. C'est l'avis du néphrologue. Il est indiscutable que les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés ont des crampes. La crampe chez l'hémodialysé est très particulière, elle correspond à une déplétion rapide en sodium. Elle est rechargée par une perfusion rapide, en général c'est l'infirmière de dialyse qui le fait. Chez le patient insuffisant rénal chronique, indiscutablement et chez le patient néphrotique, qui sont des patients qui ont des crampes, on utilise l'Hexaquine. Nous ne savons pas comment utiliser l'Hexaquine, c'est à dire que certains patients la prennent de manière occasionnelle, les autres la prennent de manière continue. Je n'ai retrouvé aucun essai clinique sur cet usage. J'ai trouvé simplement une étude pharmaco-cinétique qui est intéressante qui montre simplement que la fixation protéique est plus élevée chez l'insuffisant rénal et donc, à la limite, que l'on devrait utiliser, curieusement, des doses plus fortes. Mais à la question de Michel : "est-ce que ces études ont leur équivalent sur le plan clinique ?", j'aurai tendance à dire que pour le néphrologue, il ne sait pas très bien ce qu'il fait, mais il prescrit et il a l'impression que c'est efficace. Mais c'est très difficile aussi à étudier. Est-ce que c'est préventif ? Est-ce que c'est curatif ? Comment les prennent les malades ?

Mme FAUCHER-GRASSIN : Il y a beaucoup de pays d'Europe qui n'ont pas ce type de médicament. Est-ce que vous leur avez demandé comment ils prenaient en charge les crampes? Parce que je pense que les crampes ne sont pas uniquement françaises.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, malheureusement ce n'était pas dans le cadre de l'info-fax qui a été envoyé. Nous avons posé la question positivement : "Avez-vous ce produit ? Dans quelle indication?"

M. DOUCET : Quelle a été la réponse du groupe de médecins généralistes à la question : "Si le produit était suspendu, que feriez vous ?" J'ai mal entendu, ou ça n'a pas été dit ?

M. CLAUDE : Ça n'a pas été dit.

Evaluateur de l'Afssaps : Les généralistes qui ont répondu ont dit que, à priori, ça ne poserait pas de problème, et qu'ils donneraient de la vitamine B ou des décontractants de type thiocolchicoside, réhydratation, magnésium, oligo-éléments. C'était principalement la vitaminothérapie et le magnésium.

M. VITTECOQ : Alors, le neurologue?

M. BAKCHINE : Deux commentaires. Déjà les chiffres sont très clairs. C'est 96% à 98% de prescription par des généralistes donc les neurologues, je l'ai dit la dernière fois, utilisent très très peu ce produit ou c'est vraiment extrêmement restreint. Les rhumatologues l'utilisent, d'après les chiffres, plus souvent que les neurologues. Je voudrai rappeler une de mes préoccupations qui était que les données des essais thérapeutiques portent sur des sujets beaucoup plus jeunes en moyenne, d'au moins 10 ans voire plus, que le moyenne des utilisateurs. On l'a vu, 60% ont plus de 60 ans or les données des essais thérapeutiques portent sur des patients dont l'âge moyen est de 50 ans. Donc en terme de tolérance, je pense que le problème n'est évidemment pas anodin. Un autre point, une surprise que j'ai eu en lisant les chiffres, c'est qu'on voit, par exemple, que le taux de prescription a pratiquement doublé en deux ans. Je doute que les crampes aient doublé dans les deux dernières années.

M. VITTECOQ : C'est l'effet "marathon".

M. BAKCHINE : Je ne sais pas. Mais c'est pour cela qu'il faut lire ces données de prescription avec beaucoup de précautions. C'est certainement un produit qui a une certaine efficacité, mais, pour une pathologie qui, il faut le rappeler, est bénigne, transitoire dans la majorité des cas, qui peut céder par des mesures relativement simples et non toxiques, je pense que le rapport bénéfice/risque est, pour le moins, discutable.

M. CLAUDE : C'est pas plaisant, tu sais quand même.

M. VITTECOQ : Si jamais on allait vers un retrait de l'AMM, la question posée par Alain dans le milieu néphrologique interpelle. Il faudrait d'abord qu'il y ait des études correctes faites par des néphrologues quand même. Il n'est pas trop tard pour bien faire. Et à la limite il y aura quand même malgré tout la possibilité d'utiliser les « quinines du paludisme ». Quel est le niveau d'ailleurs ? Un comprimé d'Hexaquine c'est combien de milligrammes par rapport au Quinimax oral ?

M. BAUMELOU : Un comprimé d'Hexaquine c'est 300 milligrammes.

M. VITTECOQ : Et le Quinimax ?

Evaluateur de l'Afssaps : Il n'y a pas que l'Hexaquine, il y a également Okimus, et Quinine Vitamine C Grand. L'Hexaquine contient 120 mg de quinine, l'Okimus 80 mg, et la Quinine vitamine C Grand 50 mg.

M. VITTECOQ : Nivaquine c'est 300 milligrammes.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est le suppositoire qui contient 300 milligrammes.

Evaluateur de l'Afssaps : Hexaquine en suppositoire c'est 300 milligrammes.

M. BERGMANN : Je vous rappelle les points qui avaient été discutés la dernière fois, mais peut-être qu'Olivier pourra en reparler aussi, c'est le transfert vers d'autres médicaments. Alors peut-être que ceux que vous avez interrogés proposent la vitamine B ou d'autres placebos, mais je pense que la crampe est assimilée à une douleur de type neurologique, et quand dans le cerveau d'un médecin français on pense « douleur de type neurologique », c'est pas le magnésium qui sort. C'est la benzodiazépine, ou les antiépileptiques. C'est clair. C'est là où va se faire le report, je pense. Je ne sais pas si c'est sorti dans les réponses de votre questionnaire, mais si ce n'est pas sorti, c'est que votre panel n'est probablement pas représentatif du médecin généraliste moyen.

Par ailleurs, deuxième point, je n'arrive pas bien encore à comprendre les données permettant d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Cette « pseudo-évaluation » du rapport bénéfice risque est difficile. On a à peu près 500 000, 800 000 malades traités chaque année. Et on a, si j'ai bien compris, dans la banque, pour un produit qui a je ne sais combien d'années d'existence – depuis combien de temps c'est sur le marché ? Depuis 60 ans.

M. RICHE : Déclaré.

M. BERGMANN : Déclaré, j'entends bien. C'est bien pour ça qu'il faut arrêter de déclarer puisque ça ne sert à rien. Puisque quand on dit « c'est déclaré » ça ne veut rien dire. Alors ça ne veut rien dire. Alors arrêtons de le faire. On a 46 cas en 50 ans. Je ne sais pas moi. 6 cas fatals, 46 cas attendus, 91 cas, en 50 ans. Ça en fait 2 par an.

On n'a pas du tout les mêmes cas que les nord américains puisqu'on a très peu de cas hématologiques, une majorité de réactions cutanées à type d'éruption, prurit, troubles visuels, 5 thrombopénies, 3 purpuras (en 50 ans) et un cochrane.

Qui dit que ça marche ? Alors la quantité d'effets c'est ce qu'on finit toujours par dire quand on a plus rien à dire. Parce qu'on sait très bien que sur la quantité d'effets on peut toujours discuter : « trois mois de survie », « 2% de morts », « 3 selles de plus par semaine ». C'est quoi la quantité d'effets d'un laxatif ou d'une chimiothérapie ? C'est comme quand on dit « oui mais c'est quoi le risque médico-légal ? ». Quand on dit ça c'est qu'on sait très bien qu'à la fin on peut toujours discuter sur la quantité d'effets. Moi j'ai eu Jean-Pierre LEPINE hier au téléphone à ce sujet. Il partageait un petit peu les réflexions du psychiatre du groupe neuro-psy, où il semblerait, m'a-t-il dit, malgré le vote final, qu'il n'y avait pas eu de consensus en faveur du retrait. Et il me demandait de vous redire son interrogation sur les reports de prescription.

M. VITTECOQ : Serge va répondre au groupe.

M. BAKCHINE : Une réponse très rapide. Le report, encore une fois quand on voit les chiffres, la majorité des usages sont transitoires. Il y a 10%, 15% d'utilisation prolongée. Quand on regarde ces utilisations prolongées, ils ont déjà, très souvent, des benzodiazépines, des hypnotiques de type benzodiazépines. Donc je ne vois pas très bien le problème avec le report. Le problème du report, en l'occurrence il se fera, et ce sont les réponses qui étaient obtenues, plutôt sur des molécules sans risque particulier, l'utilisation de petites doses de benzodiazépines, de façon extrêmement transitoire.

C'est employé, par exemple, fréquemment en rééducation. Dans le milieu rééducatif ils emploient pour des très courtes périodes, quand les gens ont des phases de crampes importantes, des toutes petites doses de benzodiazépines, disséminées sur la journée. Et ça, ça ne pose vraiment pas de problème, je ne crois pas.

M. BERGMANN : Sauf que ça, personne ne sait si ça marche sur les crampes. Alors que la quinine, on sait que ça marche. C'est quand même bizarre d'enlever un médicament dont on connaît l'efficacité démontrée, avec un effet indésirable, certes existant, mais pas si fréquent que ça, pour le remplacer par un médicament dont on ne sait pas si ça marche, et qui lui aussi a des effets indésirables. Même si je te suis pour les petites doses de benzo pendant des courtes durées, mais on sait très bien que des petites doses pendant des courtes durées chez le sujet âgé ça peut entraîner une dépendance, une augmentation des doses, une espèce d'intolérance. Ce n'est pas anodin.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste pour revenir sur le nombre cas dont vous parliez tout à l'heure. En fait c'est près de 300 cas qu'il y a dans la banque. Ce sont des cas, en effet, déclarés et l'incidence est inconnue.

M. BERGMANN : Ça fait 6 cas par an.

Evaluateur de l'Afssaps : Vous avez mentionné 46 cas, c'était juste les cas attendus avec Hexaquine, qui étaient déjà dans le RCP. Et en effet j'avais parlé d'eczéma, mais j'ai aussi parlé de choc anaphylactique, il y a 3 qui sont documentés dans la base, et j'ai aussi parlé de 10 cas d'atteinte hépatiques pour lesquelles le rôle du médicament peut être retenu avec une évolution favorable à l'arrêt du traitement. Voilà. Je voulais remettre les choses à leur place.

M. CLAUDE : Votre banque elle démarre de quand ?

Evaluateur de l'Afssaps : 1985

M. RICHE : Est-ce qu'on a une idée de la durée du traitement par rapport à l'étude de prescription ? Vous avez une petite idée ? Vous avez pu mettre en face durée de traitement, exposition, nombre de cas, etc. ? Est-ce que ça ne se concentre pas, justement, sur des patients qui sont, en particulier pour tout ce qui est sensibilité des patients qui l'ont de façon chronique ou avec des réintroductions multiples, et puis pour des toxicités plus classiques pour des patients qui l'ont, justement pour des durées de traitement complètement farfelues ?

Evaluateur de l'Afssaps : De mémoire, pour les chocs anaphylactiques, je n'ai pas de notions de prises, ce n'était pas documenté, mais c'était survenu quelques minutes après la prise du traitement. Pour les atteintes hépatiques, le délai d'apparition variait de 5 jours à 10 semaines après le début de traitement. J'ignore si c'était le seul traitement.

M. RICHE : Alors on sait pas si c'est ...

Evaluateur de l'Afssaps : C'est une information que je n'ai pas.

M. BERGMANN : Christian, si c'est 300 cas en 30 ans pour 500 000 patients, c'est un cas pour 5 000.

M. RICHE : Oui, sauf que 1 cas pour 5 000 multiplié par la sous-notification ça fait 1 cas pour 500... Est-ce qu'on a un bénéfice qui vaut ça ? Un vrai bénéfice. Parce qu'on est quand même très gêné par l'évaluation de Michel, qu'il nous a envoyé avant – d'ailleurs merci - mais qui laisse un arrière goût. Cette notion de quantification d'effets, effectivement, il nous manque quand même beaucoup de choses sur les patients qui sont vraiment soulagés réellement, etc. On est quand même très mal à l'aise en terme d'efficacité. Et est-ce que vous mettriez ce médicament sur le marché ?

M. VITTECOQ : Non. La réponse est non au jour d'aujourd'hui.

M. RICHE : Non, attendez. Je ne suis pas d'accord. Maintenant on est vraiment dans la réévaluation et on est dans le sérieux de l'efficacité du produit. Le directeur nous l'a dit. Maintenant, regardons les médicaments avec sérieux. Je suis désolé.

M. VITTECOQ : On a toujours regardé les médicaments avec sérieux quoiqu'en pense qui que ce soit. Ceci étant, c'est un médicament qui est aussi âgé que nous. On peut peut-être faire la moyenne d'âge ici, mais sur le fond il a nos âges quand même. Donc on ne peut pas faire abstraction de ça. Moi je suis quand même très interpellé par ce qu'a dit Alain quand même. Parce que je savais qu'il était utilisé en néphrologie, chez les dialyseurs, et que ça représente quand même beaucoup, malgré tout, de gens. Et que la communauté des néphrologues n'ait pas essayé de comprendre, un peu, comment ça marche...

M. BAUMELOU : Si, il y a un papier dans la littérature en 1982, ou 1992.

M. VITTECOQ : Olivier.

M. REVEILLAUD : Je suis étonné d'entendre tout ça, je constate évidemment qu'en tout cas ça marche. Mais comme je ne sais pas comment l'expliquer. Mais en attendant ça marche. Il y a deux questions. Est-ce que c'est efficace ? Oui, comme le dit Michel, ça ressort. Ce n'est pas transcendant mais ça marche un petit peu. Et si on le retirait du marché, par quoi est-ce qu'on le remplacerait ? Et c'est évident qu'on se tranquillise le conscience, bien sages que nous sommes ici, en disant « on verserait vers le magnésium, vers les méthodes physiques, vers la vitamine B12 ou B9 », qui n'a pas d'indication pour ça. On se tranquillise la conscience. En fait, soyons clairs, on utiliserait des benzodiazépines ? Pourquoi ? Parce que c'est très efficace. Le DECONTRACTYL, le thicolchicoside, il faut plusieurs comprimés pour que ce soit efficace. Les patients sont polymédiqués, sont des personnes âgées, ils préfèrent prendre une petite goutte de Valium, du Rivotril, c'est tout de suite efficace et voilà. Il y aura des reports inévitablement. Maintenant, je crois qu'il y a une question de dosage. Vous avez vu dans toutes les études, c'est un petit peu dose dépendant.

Depuis 33 ans que j'exerce, et depuis 33 ans que je donne de l'Hexaquine, je n'ai pas eu un problème effectivement. Et pour les 6 cas dont parle Jean François, l'imputabilité de la mort n'était pas exclusivement due à l'Hexaquine. Il y avait 6 autres patients avec des molécules qui étaient associées. C'est une chose.

Dose dépendant je disais, si on utilise intelligemment ce produit sur des cures courtes (je n'ai aucun patient qui a pris de l'Hexaquine de façon continue, ou s'il me le demande effectivement, je sais très bien que la fois suivante, soyons dans la vraie vie, il me dit : « ne me donnez pas d'Hexaquine j'en ai encore », et chaque fois je leur dit « dès que ça fait de l'effet, vous arrêtez »), on s'aperçoit, je ne parle pas des crampes isolées (ça ne se traite pas), je ne parle pas non plus des crampes que les neurologues voient pour des pathologies neurologiques et qu'ils traitent avec du LIORESAL et autre, je parle de ces phases de périodes inexplicables où des patients, on ne sait pas pourquoi, ont des crampes pendant quelques jours. Et puis, on ne sait pas pourquoi, après ils ont la même dépense physique et ils n'ont pas de crampes pour autant, la fois suivante.

Donc on a besoin de traiter des périodes courtes. Je crois que des petites périodes courtes, à la demande, de ce produit, peuvent suffire. Il faut que ça soit bien compris et il faut que le message passe comme cela. Moi je serai pour le minimum de dose, sur un temps très court. Même pas, comme les anglais, 4 semaines de préconisées. Mais je rappelle qu'en Angleterre en 2010 ils ont autorisé 4 semaines de traitement « non-stop », et, si c'est plus efficace, on peut continuer. On en est même pas là, je ne demande même pas ça, mais l'acceptation de périodes courtes.

M. VITTECOQ : Jean.

M. DOUCET : En gériatrie, moi je ne mettrai pas forcément de l'Hexaquine mais je ne le retire pas non plus. C'est à dire que, c'est vrai qu'on a des résultats. Ils ne sont pas « hyper » fantastiques. On ne sait même pas par rapport aux doses (ça c'est un petit peu embêtant). Mais au moins il y a des études qui ont été faites. Pas très solides, mais au moins il y a quelque chose. La vitamine B ou qui que ce soit, il n'y a pas d'études qui ont été faites. Donc si on remplace ou si on fait des reports sur des molécules pour lesquelles il n'y a pas eu d'études, c'est vraiment se voiler la face.

Deuxièmement, en ce qui concerne les effets indésirables. D'abord, comme Jean François, je les relativise énormément. D'autre part il y a des effets indésirables dose dépendants, liés peut-être, là, à des mésusages, ou dans d'autres pays à des fortes doses. Comme toi je remarque que les gens en prennent, et puis après ils n'en prennent plus pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines, ils prennent leur petit comprimé et ça ne va pas loin.

Si il y a une limitation, effectivement sur le plan de la dose, sur le plan de la durée, comme l'ont fait les anglais (je trouvais que leur projet n'était pas mal), à ce moment-là on limite complètement les effets indésirables dose dépendants, et on en reste aux effets indésirables, effectivement, de type immuno-allergiques ou autres. A ce moment-là, quel médicament ne donne pas un effet indésirable un jour ou l'autre ? C'est vrai qu'on a quand même pas dans le bénéfice rien du tout. On a quelque chose. Donc je suis d'autant plus favorable à maintenir que j'ai extrêmement peur que ça revienne à rajouter des benzodiazépines, et ça reviendra à rajouter des benzodiazépines en face. Benzodiazépines dont vous savez comme moi que toutes les mesures qui ont été prises depuis 3 ans ou 4 ans, et auxquelles on a participé les uns et les autres en y consacrant du temps, ont été d'une remarquable inefficacité. Donc ce n'est pas la peine d'en rajouter là dessus et je pense que le rapport bénéfice/risque, notamment chez la personne âgée, même si on a peu de notions, peu d'études, ou quoi que ce soit, on a quand même quelque chose. Et pour moi on n'a pas de raison de le retirer.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui. Le sujet des traitements alternatifs, apparemment, n'est pas du tout cité dans les publications. Il y a eu une revue, une "review", dans le journal Neurology, de 2010, qui fait un peu le point sur le traitement des crampes. Indépendamment de la quinine, en effet, dont des études ont démontré l'efficacité, il y a quand même des études d'un niveau de qualité moindre (puisqu'on les classe de niveau 2), avec la vitamine B et le diltiazem.

M. DOUCET : Diltiazem? On ne peut pas donner Diltiazem aux personnes âgées, ils ont déjà deux trois médicaments qui bradycardisent.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, mais je répondais à votre remarque sur la démonstration pour la vitamine B.

M. BERGMANN : Premièrement je me suis trompé d'un zéro, c'est 1 événement grave pour 50 000 malades traités, pas 5 000. Deuxièmement, M. RICHE, je ne suis pas d'accord avec vous. Avec ce niveau de preuves, plus une Cochrane, un P à 0,002, c'est à dire qu'il y a deux chances sur 1 000 pour que cette différence soit liée au hasard. Il y a donc 998 chances sur 1 000 pour qu'elle soit liée à l'efficacité du médicament.

Aujourd'hui, avec un événement grave tous les 50 000 malades traités, ce médicament aurait une AMM européenne. Parce que le delta est meilleur que ce qu'on a vu dans le nouveau médicament de l'HTAP sur une distance de marche à 6 minutes, il est bien meilleur que le dernier médicament de l'artériopathie sur un périmètre de marche, et il est bien meilleur qu'avec les derniers antalgiques purs de palier 2 qu'on a vu. Il n'y a pas de soucis d'efficacité.

M. VITTECOQ : S'il avait une AMM européenne il aurait certainement avec, je dis si, il aurait certainement avec un plan de gestion de risques.

Donc la question qui nous est posée au jour d'aujourd'hui, à ce moment-là est la question du plan de gestion de risques. Moi il y a un débat que je voudrais qu'éventuellement on aborde, parce que je ne l'ai pas entendu jusqu'ici, je voudrai entendre ce que dit Claude Thery,.

Moi quand je prescris de la quinine, je rappelle que je suis spécialiste des maladies infectieuses, c'est pour le paludisme. Je n'en ai jamais prescrit, si, je vais vous faire une confidence, j'en ai prescrit hier à quelqu'un qui avait des crampes, parce que je lui ai dit « sapisti, avant qu'il disparaisse, je voudrais savoir si ça existe ». Donc je vous dirai dans quinze jours ou trois semaines si ça a servi à quelque chose. Mais pour les infectiologues, la quinine c'est le paludisme. Et à chaque fois qu'on discute du paludisme, et c'est le débat avec les urgentistes, les infectiologues, les soins intensifs, est-ce qu'on va mettre le malade en soins intensifs parce qu'il faut surveiller l'électro etc.

Quand on lit les RCP de l'Hexaquine, du Quinimax, ou autre, il y a toujours la même rubrique sur le risque cardiovasculaire que ça représente. Donc, sortant d'un débat qui nous a quand même beaucoup perturbé avec cette molécule dont on cache le nom, et on nous a raconté « mais vous n'avez rien compris à la parenté pharmacologique », or là c'est plus que la parenté pharmacologique, c'est vraiment la même molécule, la quinine, mais à des doses différentes.

Donc je voudrais savoir ce que ça représente comme risque cardiologique, parce qu'on dit « la tolérance est bonne ». On a 60 ans de surveillance et il n'y a que, je vois, mais si on étudiait...

Evaluateur de l'Afssaps : Non, je ne peux pas laisser dire ça et je ne suis jamais d'accord avec cette phrase générale, et pour rebondir sur ce que Monsieur BERGMANN a dit, ce n'est pas une incidence d'essais cliniques, qu'on a.

M. VITTECOQ : Laissez-moi aller au bout de ce que je veux dire. Je ne suis pas préoccupé par les complications, disons, d'allergies, ou autres, je suis préoccupé par les gens qui feraient des troubles du rythme, pour lesquels Olivier aurait prescrit ça, et puis finalement il va apprendre que 6 mois après, son patient a fait une mort subite, mais il n'aura absolument pas fait la relation entre : « j'ai donné de la quinine » et « il a fait un trouble du rythme ». Est-ce que ce risque de trouble du rythme, quand on utilise l'Hexaquine à la dose qui est celle de l'AMM, c'est un risque ou pas ?

M. THERY : C'est à dire que c'est de la quinine et pas de la quinidine. En cardiologie ce qu'on utilise c'est de la quinidine, qu'on utilise de moins en moins.

M. VITTECOQ : Oui, mais ce dont vous parlez c'est dans le traitement des troubles du rythme. Moi je parle, et ce n'est pas une mauvaise information, le Quinimax utilisé dans le paludisme, surtout si on le fait en intraveineux, on surveille sous scope quand même.

M. THERY : Oui, mais ce sont des doses considérables le Quinimax par voie veineuse. Ici il s'agit de doses faibles. Je n'ai jamais entendu parler d'ennui cardiaque provoqué par ce type de produit. Ça existe peut-être, mais enfin parmi les malades qu'on a reçu je n'ai jamais vu des gens qui avaient été traités par des sels de quinine et qui étaient hospitalisés pour des raisons cardiaques. Je n'ai jamais entendu parler de ça. Je répète, le produit qu'on utilise et qui est un dérivé de la quinine c'est l'hydroquinidine, qui n'a aucun rapport avec ce produit là.

M. VITTECOQ : Mais ce qu'il y a marqué dans le RCP, pour l'Hexaquine et pour tous les produits de la crampe, c'est « le risque cardiaque existe, mais en cas de surdosage », et tentatives d'autolyse, globalement. C'est essentiellement ça.

M. THERY : Oui. C'est une autre affaire mais je me souviens, parce que j'ai été en Algérie pendant un petit moment, quand on utilisait la quinine pour le traitement du paludisme, c'était d'une part des fortes doses, et d'autre part on surveillait l'électrocardiogramme. Mais c'était des doses complètement différentes de celles-ci.

M. VITTECOQ : Je suis désolé de te traquer, mais ça me paraît important comme sujet. Quelqu'un qui aurait des troubles de la conduction ou qui aurait un QT long, ou je ne sais quoi, qui prend des médicaments de ce type pour ses crampes, est-il exposé à un sur-risque ?

M. THERY : Je ne crois pas, mais j'ai l'impression que ça se saurait depuis le temps que c'est utilisé, depuis 50 ans il paraît, et puis que c'est une utilisation relativement fréquente. Mais à cette question précise je ne sais pas.

M. VITTECOQ : Robert.

M. COHEN : Je crois vraiment Daniel que le profil de tolérance est différent par voie intraveineuse et per os parce qu'effectivement, par voie intraveineuse on prend toutes les précautions. On en reçoit régulièrement des cas de paludisme grave. Mais c'est la voie intraveineuse qui impose cette surveillance plus que la molécule.

M. ARMENGAUD : C'est quand même 25 mg/kg/jour en intraveineuse.

M. COHEN : A cette dose-là ça c'est clair. Ce n'est pas donné entre toutes les mains.

M. VITTECOQ : D'accord, mais Michel, il y deux séances, nous a convaincu que le mode d'action c'était justement sur les canaux, donc on est dans cette fibre d'une tolérance cardiaque potentielle quand même. Moi c'est ce qui m'interpelle dans le dossier.

M. CLAUDE : A une époque où on est complètement notamment à la Food and Drugs Administration, obsédés par le QT, qu'est-ce qu'on sait sur le plan expérimental et au plan humain de la prolongation éventuelle de QT ?

M. VITTECOQ : Si on était dans une demande d'AMM actuelle, on traquerait cet événement. Mais je vous rappelle que l'AMM c'était il y a 60 ans donc à mon avis le dossier là dessus, il faut peut-être qu'on le vérifie, mais il doit être vide.

M. CLAUDE : Mais enfin, on refait des tests QT pour des tas de produits très anciens, cisapride, tous ces machins là etc. Est-ce qu'on a eu la curiosité, au niveau du laboratoire, de regarder ce que la quinine faisait sur le QT ? Jean-Paul, tu sais ça ? Moi je ne sais pas. Mais c'est quand même une chose à savoir. Est-ce

que ça prolonge le QT ou pas ? Est-ce que ça peut prolonger le QT ou pas ? Ca semble incroyable que pour un médicament comme ça, même découvert au 19^e siècle, il faut quand même le rappeler...

M. VITTECOQ : 18^e siècle.

M. CLAUDE : ... par Caventou qui avant tout fut le premier titulaire de la chaire de toxicologie, et moi le treizième.

M. VITTECOQ : Oui, mais les jésuites étaient avant tout quand même.

M. CLAUDE : Mais on ne savait pas que c'était de la quinine moléculaire. Non, mais tout ça c'est du détail. Moi je ne comprends pas qu'on ne sache pas, alors qu'on le sait pratiquement pour des foulititudes de produits anciens ou récents, ce que fait la quinine sur le QT. Moi je m'excuse Messieurs les cardiologues, je ne comprends pas.

M. BERGMANN : En tout cas il y a aucun élément épidémiologique dans la banque.

M. VITTECOQ : Je suis désolé, on sort d'une douche qu'on a reçu, donc on ne peut pas faire abstraction de cette question qui pour moi est essentielle dans le dossier. Michel.

M. DETILLEUX : Une remarque. J'étais, en temps qu'interniste de pratique polyvalente. Il m'est donc, arrivé exactement la même situation qu'Olivier REVEILLAUD, j'ai exactement la même pratique, la même expérience, j'aurai pu faire le même commentaire.

Je n'ai jamais considéré comme prescripteur attentif que ce médicament était un placebo. J'ai toujours eu l'impression d'une efficacité. On ne vient pas me voir pour des crampes, on me le signale. Ce sont des gens qui ont souvent plusieurs attaques par an, deux ou trois fois (ça leur pourrit la vie, ce sont des gens qui ont quasiment toutes les nuits, pendant un certain temps ces manifestations), sur ces bases-là, j'ai toujours eu l'impression que le médicament était efficace. Je ne l'ai jamais prescrit de façon systématique pour des durées supérieures à une semaine parce que j'ai eu l'impression que pour des durées de prise très courtes, éventuellement répétées deux fois par an, banales, c'était tout à fait efficace et ça changeait le vie des gens. C'est le premier point. Je n'ai jamais considéré que c'est un placebo, je l'ai toujours manié avec beaucoup de précaution, je n'ai jamais eu d'effets indésirables (ce qui ne veut évidemment rien dire).

Deuxièmement. Quand on a un problème de tolérance, même si tout n'est pas lié à un rapport avec la dose (il y aurait eu des hépatites, à partir de 5 jours), la première chose à faire, c'est de lutter contre le mésusage. Parce que les effets indésirables les plus intolérables sont ceux qui surviennent dans le cadre d'un mésusage. Des durées de prescriptions, 20 à 30% nous dit-on, d'un mois et demi à six mois sont un mésusage caractérisé. Alors il me semble que si on veut prendre des précautions, le premier point d'impact c'est de dire « attention ce médicament est probablement efficace, mais il a des règles d'utilisation et de bon usage. Des utilisations supérieures à une semaine », peut-être dix jours, mais moi une semaine me suffit, « ne sont pas convenables ». « Ne sont pas convenables ».

Troisièmement, je suis quand même très frappé aussi par les inconnues qui persistent. Au cours des débats des Assises du médicament, je pense que vous vous en souvenez Jean-François et Daniel, une des choses qui ont été demandées dans le cadre de la demande de l'AMM, c'est pas tellement qu'on réforme l'AMM, mais le post-AMM. On a dit, que de temps en temps, il fallait que la puissance publique prenne l'initiative, de décider d'études, et de les financer. Si vraiment la question de l'espace QT fait un problème, et bien c'est à l'agence de trouver les moyens de faire en sorte qu'on ait la réponse à la question. C'est un bon exemple.

M. VITTECOQ : D'accord. Mais je voudrais quand même entendre le rhumatologue aussi.

M. MASSON : L'efficacité tient la route. La toxicité est fonction finalement soit de la dose, soit de réactions immuno-allergiques. La dose toxique qui est précisée en général est supérieure à 500 mg/jour. Et là, dans le cas des crampes, la dose utilisée est inférieure à 500 mg/jour. A partir de là il y a des réactions immuno-allergiques, mais la quinine est dans certaines boissons, et est-ce qu'il faut enlever ces boissons également des supermarchés ?

M. VITTECOQ : Christian. Et puis encore trois intervenants et après on arrête.

M. RICHE : Je suis désolé mais je trouve qu'on est dans le flou le plus total. C'est à dire que vous partez d'un principe qui est effectivement incontestable, qu'il y a un certain nombre d'essais qui ne sont pas si puissants que ça et si performant que ça, qui donnent une certaine apparence. La réalité de la prescription n'a rien à voir avec les essais. C'est à dire qu'en fait on est, et tout le monde le reconnaît, on est dans un mésusage majeur et extrêmement important. Vous avez peur des reports parce que vous dites qu'on ne saura pas cadrer les reports. Mais est-ce que vous aller cadrer le mésusage ? Vous n'aller rien cadrer du tout. C'est à dire qu'en réalité si vous dites qu'il faut réserver des traitements courts, parce que vous avez parlé de traitements courts, mais les benzodiazépines sur des traitements courts, comme notre collègue le

disait, ça ne me fait pas peur. Sur des traitements sophistiqués, tu as dit « quelques jours », si c'était de prises en charge sophistiquées. Mais ce ne sont pas des prises en charge sophistiquées. L'hydroxyquinidine est utilisée n'importe comment. Elle est utilisée n'importe comment et ce ne sont pas vos recommandations qui vont avoir une efficacité quelconque. Donc vous n'allez pas avoir d'efficacité. Par contre, le risque, certes il est ce qu'il est. De la notification spontanée, ce n'est pas de l'essai thérapeutique. C'est un vieux produit. Il tous les défauts des vieux produits et tous les défauts justement de la non déclaration par rapport à ces vieux produits. Il est caractérisé et on n'a aucune chance d'améliorer la qualité de la prescription. On n'a jamais réussi. Vous le dites. Même sur des médicaments aussi sérieux que les benzodiazépines, nous n'avons pas réussi. Pensez vous que nous allons réussir avec ce produit qui n'est pas prescrit dans un certain nombre de pays, c'est à dire qui a un intérêt très relatif.

M. VITTECOQ : Alors, après ?

M. GUILLEMAIN : Moi je voulais rebondir sur la remarque qui a été faite sur l'utilisation de la quinine dans les boissons et c'était une question qu'avait posée François LIAR à propos de l'ANSES. Il faut savoir que déjà depuis un bon nombre d'années, les agences européennes alimentaires, EFSA et autres, se sont préoccupées de cet usage de la quinine.

Il y a un document qui date de 2009, qui fait une vingtaine de pages, qui décortique l'utilisation de la quinine et qui donne comme limite 100 mg de quinine par litre dans les boissons et une dose admissible journalière qui correspond à 1 mg/kg/jour. Ce qui fait qu'au niveau alimentaire, on tolérerait jusqu'à 60 mg/jour. Dans ce document, il y a effectivement un chapitre sur les réactions adverses avec une majorité d'effets centraux et on cite parmi les effets adverses possibles des troubles de la conduction cardiaque, mais sans qu'il y ait de données précises, donc il faudrait peut-être se retourner vers la référence bibliographique.

M. VITTECOQ : Robert, puis Catherine, et ensuite on arrête.

M. COHEN : Deux petites remarques très rapides. 1, quand une cochrane montre généralement une efficacité dans un domaine, c'est que c'est déjà pas mal. Je veux dire que souvent, on n'arrive pas à ça. 2, je rebondis sur ce que tu as dit, je pense que l'on est dans des domaines où la puissance publique doit financer des études indépendantes, absolument nécessaires. Qu'on sache si ce produit a des conséquences sur le QT...

M. VITTECOQ : Il y a peut-être quelque chose mais le problème c'est de le vérifier.

M. COHEN : Il y a peut-être quelque chose. Mais qu'on ne puisse pas conduire une étude sur le QT dans des délais rapides et avoir un financement public me paraît complètement hors de propos. Le troisième point. Tu l'as dit Daniel, si c'était un nouveau produit, on demanderait un plan de gestion de risque. Mais pourquoi ne pas demander un plan de gestion de risque pour ce produit ? On est tout à fait dans le domaine. Il y a probablement, certainement, une efficacité, et, deuxièmement il y a des questions qui se posent de tolérances. Eh bien on est tout à fait dans ce domaine-là. Et dernier point, les alternatives thérapeutiques. Il n'y en a pas de prouvées.

M. VITTECOQ : Dernier commentaire et puis après on arrête.

Mme FAUCHER-GRASSIN : Moi je voulais soulever un problème un peu plus général. On va être amené à réévaluer beaucoup de médicaments et à chaque fois la question va se poser. Est-ce qu'on l'arrête ou est-ce qu'on met des recommandations de bon usage. Par exemple pour celui là, on voit quand même qu'il y a une activité, un besoin, et quand on l'utilise bien, cure courte et posologie faible globalement, la tolérance est à suivre, mais ça a l'air d'être efficace. Donc est-ce qu'on décide de faire encore des recommandations de bon usage et peut-être au bout d'un an redemander à l'assurance maladie de nous ressortir un bilan et qu'on voit si c'est suivi ou pas. Parce que sinon, la discussion qu'on a aujourd'hui on l'aura pour tous les médicaments qu'on va réévaluer. Et si la solution c'est de dire systématiquement qu'on les retire du marché parce que dès qu'on va faire des recommandations, elle ne seront pas suivies, c'est quand même un peu gênant.

M. VITTECOQ : On arrête, on va passer au vote.

Evaluateur de l'Afssaps : Moi je voulais juste rappeler néanmoins que c'est un traitement symptomatique pour une maladie bénigne, et qu'il y a un risque hématologique avec ce médicament.

M. VITTECOQ : On va passer au vote. Donc je vous rappelle qu'aujourd'hui nous sommes le 21 juillet. Vous mettez vos noms. On vote sur une question : pour ou contre le maintien sur le marché. Ensuite la direction de l'agence va réfléchir suivant le résultat de notre vote. Si le vote est de le garder sur le marché : quelles recommandations, faut-il modifier l'AMM, le QT, etc. La question d'aujourd'hui c'est : pour ou contre le maintien sur le marché ? Donc, on est bien d'accord, si vous êtes pour le maintien sur le marché vous mettez « pour », si vous êtes contre le maintien sur le marché vous mettez « contre ». C'est finalement

assez simple. Il est arrivé notre représentant d'association ? Ah, d'accord. Chantal, vous vous rapprochez ?
Merci Catherine. Vous revenez après ?

Résultat des votes : 18 pour le maintien, 6 contre le maintien.

M. BERGMANN : Ce n'est jamais qu'un avis, mais soumis au directeur général. S'il ne nous suivait pas, on n'aimerait pas.

M. HEBERT : Ce sera la liberté du directeur général au titre de ses prérogatives.

M. BERGMANN : Oui, mais on n'aimerait pas. Pourquoi est-ce que je dis ça ? On a vu ce produit une première fois. On a bien senti que nos réticences déplaisaient, donc on nous l'a resservi, remodifié, on a revoté. On a voté clairement. C'est un avis. Le directeur général n'est pas forcé de nous suivre. S'il ne nous suivait pas, on n'aimerait pas.

M. VITTECOQ : Si on a repassé le dossier c'est parce qu'il ne paraissait pas suffisamment mature. On a eu des informations aujourd'hui que nous n'avions pas eues la première fois. Je suis désolé mais j'ai ouvert une boîte avec le QT, qui à mon avis est une boîte primordiale d'ailleurs, parce si jamais il n'y pas les informations sur le QT... pour moi c'est essentiel. Bon, on ne va pas rouvrir le débat.

- **Nouvelle demande d'ATU de cohorte pour le traitement de l'amylose à transthyréline avec neuropathie : TAFAMIDIS MEGLUMINE 20 MG, capsule molle - TAFAMIDIS MEGLUMINE - FOLDRX - PFIZER**

M. VITTECOQ : On y va ?

Evaluateur de l'Afssaps : Demande d'ATU de cohorte pour un médicament qui s'appelle Tafamidis Meglumine, des laboratoires Pfizer. « Traitement de l'amylose à transthyréline (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique pour ralentir la progression de la neuropathie et pour maintenir la qualité de vie. » Ceci est le libellé de l'indication revendiquée par la firme pour l'ATU de cohorte. C'est une maladie rare, grave, qui atteint environ 300 patients en France, et nous avons aujourd'hui avec nous un des représentants de l'association et Catherine qui va nous faire un résumé du dossier scientifique puisque ce dossier a été évalué par le CHMP hier. Juste un rappel avant d'avoir un aperçu du dossier. Ce médicament fait l'objet d'ATU nominatives en France depuis décembre 2009, lorsqu'il y a une mutation Val Met 30, et aujourd'hui nous avons 60 patients traités dans 12 centres.

Evaluateur de l'Afssaps : J'ai une présentation, en anglais. En effet, ce produit fait l'objet d'une procédure centralisée actuellement. Nous sommes rapporteurs et le Portugal est co-rapporteur. L'indication sur laquelle s'est arrêté le CHMP, c'est l'amylose à transthyréline chez les patients adultes avec une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour ralentir l'atteinte périphérique neurologique.

Comme l'a dit Chantal, c'est une maladie orpheline. En Europe on l'estime à environ 3000 patients au total. C'est une maladie qui est mortelle après 10 ans d'évolution. Elle se caractérise par une neuropathie motrice et sensitive progressive et ascendante, avec également une atteinte de système nerveux autonome, une atteinte cardiaque, et également à terme une atteinte rénale.

La mutation la plus fréquente c'est valine méthionine en 30, et les patients se trouvent principalement, principalement pour cette mutation, au Portugal, en Suède, et en France, et également au Japon. Le traitement en question permet de stabiliser la protéine, et donc d'éviter que le monomère ne s'accumule dans les tissus et forme des dépôts amyloïdes.

Le traitement actuel de cette pathologie est la transplantation hépatique, qui stabilise la neuropathie. Actuellement, les chiffres que l'on a sur les taux de suivi après transplantation sont de 77% et 71% respectivement à 5 et 10 ans. Cependant il y a un risque lors de la transplantation hépatique de mortalité d'environ 10%, au moment de la transplantation.

Dans ce dossier on avait une étude versus placebo, chez les patients atteints de la mutation V30M, et des études de suivi. Pour la population non V30M, une étude en ouvert. Je vous montre sur cette diapositive les

critères d'évaluation. C'était donc un critère « Neuropathy Impairment Scale Lower Limb », un critère de neuropathie, et également un critère de qualité de vie. L'étude durait 18 mois. Il y avait également des critères secondaires d'efficacité, que vous voyez sur la slide.

Les résultats : 45% des patients qui recevaient le Tafamidis étaient répondeurs versus 30% des patients qui recevaient un placebo. Le p n'était pas significatif, il était, comme vous le voyez, à 0,07, il n'y avait pas d'effet sur la qualité de vie. Sur la variable continue NIS-LL (Neuropathy Impairment Scale Lower Lamb), là il y avait un effet significatif du traitement. On a demandé des analyses supplémentaires avec des imputations multiples pour les données manquantes.

Dans l'analyse principale, les patients qui avaient eu une transplantation hépatique, avaient été considéré comme des échecs (donc c'était plutôt conservateur) ., On a demandé de nouvelles analyses qui ont rassuré sur la robustesse de l'effet.

En terme de sécurité, il n'y a pas de point majeur, sachant qu'en effet on a néanmoins un petit groupe de patients étudiés. Pour les patients qui avaient une mutation non V30M, il y avait 21 patients qui ont été inclus en ouvert; En ce qui concerne le mécanisme d'action du produit, comme c'est également une atteinte de la protéine, le produit agit de la même façon quelque soit la mutation. De plus il était beaucoup plus difficile d'évaluer l'efficacité dans cette population-là. Néanmoins la firme avait estimé le taux de progression mensuel avant et après traitement et on a été rassuré sur le fait que la pente par rapport à l'autre population allait dans le même sens.

En conclusion on a considéré que le rapport bénéfice/risque dans cette maladie orpheline avec ce traitement était positif pour les patients atteints de la mutation V30M et également qu'on pouvait extrapoler pour les patients non V30M. Cependant, dans la mesure où le dossier, globalement, contient un nombre limité de patients, en particulier pour les patients qui n'avaient pas la mutation V30M il a été décidé d'accorder une AMM au niveau européen sous circonstances exceptionnelles. C'est à dire que l'on demande un protocole d'étude dans un registre, et que le bénéfice/risque de tafamidis sera revu tous les ans.

On a considéré qu'on ne pouvait pas avoir une étude double insu versus placebo pour la population des patients qui n'avaient pas la mutation V30M.

Evaluateur de l'Afssaps : Vous avez compris qu'il s'agissait d'un médicament orphelin : qu'il y avait, sur cette pathologie, une discussion concernant l'efficacité en fonction de la mutation ; que les ATU nominatives, pour l'instant n'ont été accordées que pour les patients qui présentent la mutation Val 30M ; et que nous vous proposons aujourd'hui, conformément à l'évaluation qui a été réalisée au niveau européen, une ATU de cohorte sur l'ensemble des patients avec la mutation Val 30M ou sans la mutation Val 30M.

Pour ce qui concerne les conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de l'ATU, comme toujours, ce sera une prescription hospitalière. Nous proposons également une prescription limitée aux médecins spécialistes en neurologie et nous nous demandons si une prescription initiale par les centres de référence ne serait pas souhaitable.

Le CRPV qui va être en charge du suivi de cette ATU est le CRPV d'Angers. Pour ce qui concerne le suivi proposé dans le cadre de l'ATU, évidemment un suivi de tolérance, je dirais classique, tel que nous l'avons mis en place pour les ATU nominatives, un bilan hépatique, thyroïdien, une numération, et des ECG réguliers, mais également un suivi d'efficacité, avec les différents scores qui étaient étudiés dans le cadre de l'essai clinique. Et puis un rapport de synthèse par la firme à l'AFSSAPS tous les trois mois. Enfin, ne faut il pas envisager l'inscription dans le fameux registre cité précédemment, des patients qui sont dans l'ATU de cohorte. C'est peut-être une condition à rajouter dans les conditions de l'ATU.

Evaluateur de l'Afssaps : Sur les conditions de prescription, pour les ATU, ce sont des prescriptions hospitalières. En ce qui concerne l'AMM ce sera des prescriptions restreintes. On verra à ce moment-là, quand on le fera passer dans le groupe en question. Mais dans le RCP on recommande que ce traitement soit prescrit initialement et suivi par des médecins qui ont l'expérience de cette pathologie. Je pense que si on peut, dans le cadre de l'ATU, le maintenir pour l'instant dans des centres de référence, ce serait bien.

M. VITTECOQ : Juste une question par rapport au CHMP. Qui étaient rapporteur et co-rapporteur ? Le Portugal était impliqué ou pas ?

Evaluateur de l'Afssaps : Nous étions rapporteur et le Portugal co-rapporteur.

M. VITTECOQ : Ah bon ? Ce n'est pas un conflit d'intérêt ? L'amylose du portugais est une amylose très spécifique. Le besoin majeur, quand vous allez regarder en Europe, le gros de la prescription sera majoritairement le Portugal. Enfin bref. Ça ne veut pas dire que c'est un conflit d'intérêt. Mon mot est fort mais la situation du Portugal est particulière. Monsieur, on vous écoute.

Le représentant de l'Association Française contre l'amylose : Je crois qu'en Suède aussi il y a un foyer très important de malades.

M. VITTECOQ : C'est une maladie génétique. Votre sentiment ?

Le représentant de l'Association Française contre l'amylose : Mon sentiment c'est qu'aujourd'hui, effectivement, comme les patients ont connaissance de ce médicament, ils sont extrêmement demandeurs et ils nous alertent en permanence pour obtenir l'autorisation d'ATU, qui semble pour l'instant extrêmement difficile à obtenir quand ils ont affaire aux médecins de...

Sur les centres de référence je pense que c'est bien de s'appuyer sur ces centres-là qui connaissent bien la maladie maintenant, qui ont été formés par les leaders des centres de référence. Dans toute la France, on a quasiment un maillage complet qui permet que cette maladie soit un peu mieux connue pour ce qu'on peut éventuellement apporter comme avantage.

J'ai lu la statistique sur la transplantation hépatique. Je pense qu'elle est extrêmement difficile à supporter pour le suivi. Actuellement, il y a incontestablement d'abord des rejets, assez courants, et le suivi est très lourd pour les malades, surtout quand ils doivent venir sur les centres français de Paris qui ont fait cette transplantation. Il n'y en a pas beaucoup sur le territoire français. Je souhaite très franchement que la décision de pouvoir élargir cette possibilité de traitement par le Tafamidis est très importante. On a eu une réunion il y a un mois d'une assemblée générale des patients et c'est vraiment une demande qui est extrêmement pressante aujourd'hui.

M. VITTECOQ : J'entends dans votre discours quelque chose d'un peu négatif sur transplantation hépatique. C'est, dans l'amylose, quelque chose qui est extraordinaire. Le problème c'est que la transplantation hépatique est réservée aux formes les plus graves et donc pour les gens qui sont arrivés à un stade vraiment extrêmement important, tant neurologique, que cardiologique, sur tous les dégâts que peut faire l'amylose.

Le représentant de l'Association Française contre l'amylose : Il faut trouver les foies, les donneurs.

M. VITTECOQ : Oui. Au jour d'aujourd'hui, j'ai l'impression, je ne parle pas au nom de l'agence de biomédecine, mais j'ai l'impression qu'ils arrivent à trouver un équilibre. D'ailleurs j'ai une question par rapport à la transplantation hépatique. Avez-vous, dans les discussions, parlé de l'amylose iatrogénique, dans le cas des foies dominos ou pas ? Vous savez que dans la transplantation hépatique on prend un foie cadavérique qui va être transplanté à un patient atteint d'amylose, et le foie atteint d'amylose qui est récupéré est utilisé chez des patients en attente de transplantation (parce qu'ils ont un cancer du foie ou différentes indications) et ils ont un suivi particulier par les centres de référence de l'amylose iatrogène, qui survient en général vers les 10-15 ans après la transplantation. Moi je suis quelques patients qui ont une amylose qui commence à se développer. Et donc il est exclu qu'ils puissent avoir recours à ce produit ? Parce que pour ces patients qui ont reçu un foie d'amylose, l'alternative c'est lorsqu'ils seront suffisamment avancés, c'est d'être à nouveau transplantés. C'est ce qu'on appelle le « foie domino ». Vous l'avez évoqué ou pas ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je ne comprends pas la question. Parce que les patients transplantés on leur remet un foie sain.

M. VITTECOQ : Oui, on leur remet un foie qui les conduit en amylose. Donc la question c'est : que faites-vous si vous avez des demandes d'ATU nominatives pour avoir accès à ce médicament ? Je pense que cela arrivera par les centres de référence un jour ou l'autre. L'amylose iatrogène est une vraie question. Il y a des gens qui sont greffés du foie qui ont reçu un foie d'amylose, et qui vont redévelopper une maladie. Ils n'étaient pas porteurs de la maladie génétique, mais le foie qui leur a été transplanté l'est. Enfin, bref, on s'éloigne.

M. CLAUDE : il y a déjà des ATU nominatives, pour le moment.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, mais pas pour les postes...

M. VITTECOQ : Pour l'amylose classique.

Evaluateur de l'Afssaps : Là c'est quand même une amylose particulière.

M. VITTECOQ : Ils font strictement la même amylose. C'est-à-dire qu'ils partent de T0 et 10-15 ans après, ils vont développer la neuropathie, l'atteinte cardiaque, et ainsi de suite...

Evaluateur de l'Afssaps : Mais là, pour être tout à fait claire, ce médicament ne marche que sur cette amylose à transthyrétine. Uniquement.

M. VITTECOQ : Jean-François.

M. BERGMANN : Moi je ne comprends pas très bien le but de la manipulation, pour un produit qui a déjà une ATU, évidemment nominative mais qui ne concerne pas beaucoup de malades (60 malades en un an et demi ce n'est pas énorme) et qui vient d'avoir l'AMM. Pourquoi fait-on une ATU de cohorte, avec les problèmes dont je parlais tout à l'heure, financiers ? Pourquoi on donne des ATU nominative dans l'attente de l'AMM ?

Evaluateur de l'Afssaps : Tout d'abord, il n'a pas encore d'AMM puisqu'il s'agit de l'avis du CHMP, qui n'est pas une AMM. Deuxièmement, on élargit l'indication. Troisièmement, on met en place un suivi. Donc on commence à organiser, par le biais de l'ATU de cohorte, le suivi qui sera mis en place après l'AMM. Et le délai peut être de six mois entre maintenant et la mise en oeuvre réelle de l'AMM. Donc on peut déjà permettre le traitement et le suivi des patients...

M. BERGMANN : On est dans une maladie relativement chronique...

Evaluateur de l'Afssaps : ... et un élargissement de l'indication.

Je pense que l'ATU serait pour six mois, peut-être un peu plus mais en moyenne c'est trois mois après la notification de l'AMM. Parfois c'est un peu plus long.

M. BERGMANN : L'AMM a été donnée, y compris pour les malades n'ayant pas la mutation ?

Evaluateur de l'Afssaps : Ce n'est pas l'AMM, c'est l'avis favorable du CHMP.

M. BERGMANN : Elle a aussi été donnée pour les malades n'ayant pas la mutation donc on est dans la même population que celle de cette ATU de cohorte. C'est quand même lourd et compliqué. Alors ça vous facilite peut-être la vie par rapport aux ATU nominatives. Encore une fois il va y avoir des problèmes d'argent qui vont arriver immédiatement, pour un médicament qui retarde, qui ne permet pas une récupération, qui horizontalise un petit peu la pente de décroissance neurologique. Ce n'est pas un miracle thérapeutique. Encore une fois, si je reprends le texte officiel de ce qu'est une ATU, je n'ai pas l'impression que ce soit exactement dedans.

M. VITTECOQ : A l'heure actuelle, l'ATU nominative est payante ou pas ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, bien sûr. Que ce soit ATU nominative ou ATU de cohorte, ça ne change rien au prix. Ça c'est clair. La plupart des produits, si on ré-ouvre le débat sur le coût des médicaments en ATU, (je ne suis pas intervenue tout à l'heure sur ipilimumab), à partir du moment où ils ont une AMM à l'étranger (ipilimumab c'est le cas, a une AMM aux Etats-Unis) deviennent généralement payants. C'est toujours comme ça. Le tafamidis, a été payant depuis le début. Les ATU nominatives sont payantes, je ne dirai pas le prix. Maintenant, est-ce que cela doit pour cette raison restreindre la mise à disposition ? La vraie question, jusqu'à maintenant, c'est que l'on avait un doute sur l'efficacité chez les patients non valmet 30 et que l'on n'a pas donné d'ATU nominative. Et quand Monsieur dit, qu'il y a des difficultés c'est sur les patients non valmet 30 pour qui, nous n'avons pas donné d'ATU. Maintenant le CHMP a dit « oui ». On demande à élargir, on se demande s'il ne faudrait quand même pas élargir les ATU aux non valmet 30.

Mme FAUCHER-GRASSIN : Ce ne sont pas des patients hospitalisés, donc c'est de la rétrocession, c'est ça ? Donc là ça ne rentre pas dans le budget.

M. PRUGNAUD : Je voudrais souligner qu'il faudrait faire attention, que ce soit ATU de cohorte ou autre, à se poser quand il y aura l'AMM et la mise à disposition du produit sous AMM, le problème du centre de référence et de l'autorisation par le centre de référence. A l'heure actuelle, pour avoir les remboursements après, et pour pouvoir bénéficier de ces remboursements, il faut avoir l'autorisation du centre de référence.

Moi je trouve qu'il faut faire très attention à ce problème-là parce qu'on a des problèmes énormes dans les hôpitaux. Quand on a une prescription et que ce n'est pas passé par le centre de référence on ne peut plus se faire rembourser par l'assurance maladie. Alors je crois que là, dans le cadre de la rétrocession ça va jouer, on va nous refuser carrément de dédommager par rapport à la rétrocession.

Tout à l'heure on est passé très vite là-dessus, sur le statut, sur les conditions de prescription, etc. Il y a des textes officiels qui sont sortis avec un passage obligatoire, pour des maladies aussi peu fréquentes, par un centre de référence. Trouvons la bonne solution pour que ça passe bien par les centres de référence, qui connaissent bien la maladie, qui connaissent bien les patients, qui savent exactement, et qui sont capables d'aider les prescripteurs qui prescriront en dehors des centres.

M. VITTECOQ : De toute façon, quand on dit « maladie orpheline », on doit parler de centre de référence.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est une vraie question Daniel. Je me permets d'intervenir parce que c'est pas dans nos règles de CPD, c'est pour ça que je me suis permis, là, de le signaler. Je pense qu'on va l'écrire dans l'ATU de cohorte. Mais pour l'AMM, ça sera juste une règle de remboursement.

M. VITTECOQ : Alain BAUMELOU.

M. BAUMELOU : Je suis le premier à me réjouir de la présence des associations de patients dans cette commission. Je n'ai vraiment rien entendu qui me convainque de l'efficacité de ce médicament.

J'ai relevé dans les paroles de Monsieur, dont je connais très bien, depuis longtemps l'association. J'ai relevé qu'il y a une forte demande des patients. Mais on n'est pas là pour avaliser une forte demande des patients. Je n'ai rien entendu qui compare à l'efficacité de la transplantation hépatique, au moins avoir une donnée, une référence. Je suis frappé. Si nous avons un effet indésirable grave, la légèreté du dossier est importante, quel que soit l'avis de l'agence européenne. Surtout avec les difficultés d'évaluation de l'évolution d'une neuropathie périphérique.

M. VITTECOQ : Catherine.

Evaluateur de l'Afssaps : Je peux répondre qu'on avait une étude en double insu sur une durée de 18 mois, qui a montré une efficacité. L'échelle qui a été utilisée est une échelle qui est validée dans la neuropathie diabétique. Le laboratoire avait validé cette échelle dans la population des patients atteints de neuropathie à transthyrétine avant de commencer le programme d'études cliniques. Donc l'efficacité existe. Par rapport à la transplantation, je pense que c'était quasiment impossible de faire une étude comparative versus transplantation.

M. BAUMELOU : Non non, je n'ai pas demandé une étude comparative. Mais au moins que l'on nous propose une comparaison historique. Moi, j'aimerais bien savoir quelle est l'évolution de la neuropathie périphérique après transplantation hépatique. Ets-ce qu'on l'a entendu aujourd'hui ?

Evaluateur de l'Afssaps : En effet, pour la transplantation hépatique, comme je vous l'ai dit, il y a 10% de décès au moment de la transplantation. En ce qui concerne l'efficacité de la transplantation hépatique, quand les patients sont pris à un stade très précoce, il y a un arrêt relatif de la maladie, sachant qu'on ne revient jamais en arrière, dans tous les cas, que ce soit avec le traitement qui est proposé aujourd'hui ou avec la transplantation, sur les dépôts amyloïdes et sur tout ce qui s'est passé avant. Les patients qui vont être traités avec ce médicament, je ne sais pas si vous l'avez noté, ce sont des stades 1. C'est-à-dire des stades précoces, parce qu'on sait très bien qu'on ne pourra pas revenir en arrière. Tous les patients qui ont cette maladie sont inscrits sur la liste de transplantation hépatique, d'ailleurs c'est pour ça que dans cette étude il y a un certain nombre de patients qui ont été transplantés, et le traitement sera donné avant la transplantation. Après la transplantation, on l'a bien fait écrire dans le RCP, les patients ne pourront pas recevoir ce médicament (on n'a pas de données).

M. VITTECOQ : On ne peut pas comparer un médicament comme celui-là à la transplantation hépatique. D'ailleurs c'est les problèmes de limite entre l'exercice de l'AFSSAPS et de l'HAS, je ne parle pas de l'agence biomédecine d'ailleurs. Le problème de la transplantation hépatique, si il y a 10% de mortalité à 1 an, c'est parce que les patients sont traités à des stades extrêmement avancés de leur maladie. C'est évident que s'ils étaient transplantés plus tôt il n'y aurait pas les atteintes cardiaques. D'ailleurs le gros problème dans la transplantation hépatique c'est l'atteinte cardiaque qui est liée à l'amylose parce qu'ils sont trop avancés.

M. BAUMELOU : En néphrologie on connaît ce problème de très longue date. Puisque le problème de la comparaison de la technique de transplantation rénale aux autres traitements c'est un problème qui a 50 ans. J'admets tout à fait qu'on ne puisse pas comparer. Mais on peut avoir des ébauches de réflexion sur : quelle est l'évolution d'une neuropathie amyloïde après transplantation hépatique, comment elle évolue, comment ça se dégrade ou est-ce que ça ne se dégrade pas, comparé à un tel traitement.

M. VITTECOQ : J'ai envie de dire que c'est un peu le même débat qu'on a eu tout à l'heure par rapport au mélanome. On voit que dans l'amylose, où il n'y avait rien en terme de médicaments, il y a quelque chose qui est en train de se construire petit à petit, où vont s'interfacer la transplantation, le banc...

Oui, Serge.

M. BAKCHINE : J'avais une réflexion assez brève sur la notion de centre de référence dans le domaine. Je suis un peu surpris qu'on demande ça. Autant je comprends très bien qu'il y ait une restriction à la prescription hospitalière, aux spécialistes de neurologie, mais si on divise le nombre de patients par le nombre de centres dit « de référence », chacun en voit trois ou quatre. Donc je ne vois pas très bien l'intérêt, pardon. En revanche ce sont des patients qui sont très handicapés, difficiles à déplacer. Donc je pense que le mieux serait quand même qu'ils soient traités dans leur centre, non pas de référence, mais géographiquement de référence.

M. VITTECOQ : Le lien avec un centre de référence n'impose pas de passer dans le centre de référence. Ce qu'il faut c'est la coordination.

M. BAKCHINE : Oui, mais je voudrais que ce soit clair.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a centres de référence et centres de compétence. L'idée c'est de faire une prescription initiale par un centre de référence ou un centre de compétence.

M. BAKCHINE : Mais pourquoi ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je pense quand même que déjà il faut savoir identifier les stades 1. Il y a quand même des restrictions. On n'est pas encore dans l'AMM.

M. VITTECOQ : Ce qui est fondamental pour nous, agence du médicament, c'est qu'il y ait une coordination qui soit faite, qui y ait un référent qui parle au nom de tous. Après il y a les compétents et ainsi de suite, mais qu'on puisse savoir, y compris avec la traçabilité.

Bon, il faut que l'on passe à la décision. Moi je pense que c'est un nouveau médicament, certes on aimerait qu'il soit plus efficace, et toutes questions qui sont posées, mais c'est quand même la première pierre.

Est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés à l'ATU ? Des abstentions ? Bon. Merci beaucoup. Maintenant, chers amis, il va falloir que l'on change vitesse quand même. C'est à Béatrice.

- **Examen des réponses à la procédure contradictoire des groupes de travail "Interactions médicamenteuses"**

Evaluateur de l'Afssaps : De 20 minutes, je vais essayer de faire 5 minutes. 4 sujets !

Vous vous souvenez que la dernière fois quand on a parlé d'interactions, on était restés sur une interrogation. La nécessité de contre-indiquer ou pas la naltrexone avec les opiacés. Vaste sujet qui a donné lieu à une vaste discussion que le Président et le Vice-Président connaissent puisqu'ils en ont été les témoins écrits. Finalement on s'oriente vers une contre-indication entre la naltrexone et les opiacés et ce quel que soit l'usage des opiacés.

Pourquoi ? Parce que finalement, qu'est qui avait justifié cette demande ? C'est la Commission Nationale des Stupéfiants : 22 cas de sevrage extrêmement sévères ayant nécessité une hospitalisation. Est-ce qu'on a vraiment besoin de donner en même temps un opiacé morphinique et un médicament dont l'indication est le maintien de l'abstinence alcoolique par antagonisme partiel de ces mêmes récepteurs morphiniques ? Donc, évidemment, une moindre efficacité du traitement opiacé.

Il y a plusieurs cas de figure. On a des patients qui sont traités par morphiniques de substitution. Soit on arrive à obtenir avec ces patients le succès, un vrai sevrage aux opiacées et une fois le traitement par Subutex ou méthadone terminé, là on peut envisager de passer au Revia. Mais il y a aussi des patients qui vont être à vie sous Subutex et on ne donnera pas de Revia et on envisagera des thérapies comportementales ou un traitement de soutien psychologique voire une cure psychiatrique.

Se pose aussi l'efficacité du Revia, de la naltrexone, dans cette indication. Elle n'est pas absolument flagrante. Il existe des alternatives qui ne sont pas non plus flagrantes mais ça marche un peu quand même : l'acamprosate, l'Aotal. Il ne faut pas boudier toutes les possibilités, et en tous cas risquer une inefficacité, pour une inefficacité d'un vrai traitement qui marche. Le sevrage ou la douleur, ce n'est pas justifié.

On a aussi le cas des patients qui sont sous morphiniques parce qu'ils ont des douleurs sévères. Là, les médecins en soins palliatifs nous ont dit que le sevrage alcoolique n'était pas vraiment une préoccupation de premier plan et que, bien évidemment, on n'allait pas donner les deux en même temps pour risquer de voir un effet antalgique amoindri.

Enfin, il y a le cas du patient éthylique qui est un peu plus complexe. Ils ont souvent des neuropathies très douloureuses. Alors qu'est-ce qu'on donne ? Alors, dans ces cas-là, on va donner le Revia en première intention bien sûr, puisqu'il s'agit de traiter leur sevrage, mais on va soigner leurs douleurs neuropathiques par des tricycliques ou des anticonvulsivants. En plus, ce sont des patients qui ont un profil de dépendance et on n'aime pas beaucoup donner un morphinique pour traiter la douleur. On préfère passer à d'autres classes thérapeutiques.

La question est réglée. On va sur une contre-indication. Ce sera dans la mise à jour du Thesaurus qui sera faite tout à l'heure.

Egalement à la demande de la commission d'AMM, l'interaction acide fusidique + statine, pour laquelle on avait mis un double niveau : contre-indication, association déconseillée. C'est vrai que la lecture de ce double niveau pouvait sembler paradoxale puisque, plus le traitement avec l'acide fusidique était long,

moins il était contre-indiqué, si j'ose dire. Autrement dit, en cure courte on contre-indiquait, en cure longue on déconseillait. Donc ça avait un côté paradoxal et on a explicité, on a oublié le délai et on a indiqué que, évidemment avec les statines, l'acide fusidique pouvait être donné dans les indications ostéo-articulaires pour lequel il n'a pas son équivalent, il est absolument incontournable. Interrompre une statine pendant plusieurs mois n'est pas non plus raisonnable, donc le médecin, à ce moment-là, surveillera de près le risque musculaire clinique et puis biologique, avec les CPK.

Troisième sujet. Vaste sujet qui a agité la planète pendant trois ans ; même s'il est parti de chez nous. L'interaction clopidogrel et inhibiteurs de la pompe à proton. C'est parti du groupe interaction. La FDA nous a suivis. Neuf mois après, on a convaincu le CHMP qu'il fallait retenir cette interaction. En réalité, trois ans après, qu'est-ce qu'il se passe ? Contrairement à l'interaction tamoxifène et inhibiteur du 2D6 pour lequel, là, le rationnel... la problématique est exactement la même finalement, puisque c'est une inhibition enzymatique de la formation d'un métabolite actif. Donc, effectivement il y a une moindre efficacité quand on inhibe la formation d'un métabolite actif... a priori, on redoute une moindre efficacité. Ce qui est vrai pour le tamoxifène et ce qui a été démontré finalement avec assez peu d'études épidémiologiques ; en revanche, pour le clopidogrel, ça s'enlise terriblement.

Pourtant, tout est magnifique. On a un rationnel pharmacocinétique avec une inhibition d'une enzyme nécessaire à la formation du métabolite actif : le CYP2C19. On a des molécules qui sont inhibitrices de cette enzyme. On a des traductions pharmacodynamiques sur des modèles reconnus, validés. Agrégation plaquettaire à l'ADP ou bien avec des protéines qui mesurent l'agrégabilité exactement – test VERIFYNOW et VASP.

Et puis, en clinique, rien ne sort. Donc, hier au CHMP, la France était Rapporteur sur un dossier qui s'appelle l'Intérence (étravirine). Etravirine qui a montré un effet inhibiteur du CYP2C19. La firme voulait mettre un warning en demandant de ne pas utiliser le clopidogrel parce que cette étravirine, chez les patients qui auraient besoin de clopidogrel, pourrait réduire son efficacité potentiellement. Donc ça été l'occasion de faire un point au CHMP en leur disant que, voilà, au bout de trois ans, après examen de toutes les études épidémiologiques qui se contredisent (se contredisent également les données pharmacodynamiques, car un coup c'est positif, un coup c'est négatif – je pense à l'oméprazole qui est vraiment quelques fois le pire IPP de tous ceux qui existent). Il y a eu cinq études qui viennent de sortir. Je vais vous en citer deux parce qu'elles sont quand même excessivement parlantes. Il y en a une qui met en évidence, sur 20 000 patients, une étude de cohorte rétrospective, registre danois, une interaction entre les inhibiteurs de la pompe à proton et non pas le clopidogrel mais l'aspirine - risque relatif : 1,4 ; les anti-H2 - risque relatif : 1. Donc qu'est-ce qu'on met en évidence, là ? On met en évidence, véritablement, le biais que l'on soupçonne depuis longtemps, à savoir que plus les patients sont à risque, plus ils ont des IPP. Et c'est là qu'apparaît vraiment le nœud du problème, en tout cas nous le pensons, nous, le groupe interaction. Philippe LECHAT également. Nous sommes convaincus qu'il faudrait que l'AFSSAPS se positionne sur cette interaction qui a véritablement gêné beaucoup les généralistes et les cardiologues. Les cardiologues se rendent compte maintenant que, effectivement, il n'y a pas grand-chose et préfèrent ne pas faire saigner leurs patients sous double thérapie anti-plaquettaire que de ne pas donner cet IPP, même s'il y a du Plavix. Parce que finalement dans le dossier qui était discuté hier au CHMP, ce qu'on dit : clopidogrel should be discouraged. Soit, il reste quoi ? Il reste ticagrelor et prasugrel. Prasugrel dont on connaît quand même le risque de saigner davantage, parce qu'il est un tout petit peu plus sur-dosé... En tout cas, ça saigne plus sous prasugrel. Ticagrelor, il y a une toxicité notamment pulmonaire, à type de dyspnée qui n'est pas tout à fait souhaitable non plus. Et puis les indications ne sont pas les mêmes. Clopidogrel a plus d'indications que les deux autres, qui n'ont que le syndrome coronarien aigu.

On n'a pas obtenu gain de cause immédiatement mais nous avons le sentiment que le CHMP a pris acte de la pauvreté des données cliniques. Ça va bouger. Il y a forcément une force d'inertie. Ils ont quand même souhaité déconseiller l'utilisation du clopidogrel sous Intérence mais c'était l'occasion de refaire un point sur cette question.

Le dernier point parce que ça revient régulièrement dans diverses commissions. Les apparentes discordances des RCP européens, à l'occasion de la procédure contradictoire que je viens faire approuver ici. Je voudrais juste expliquer pourquoi ça peut arriver. Exemple très parlant : ciprofloxacine et duloxétine. Un anti-infectieux inhibiteur très moyen du cytochrome 1A2, avec la duloxétine qui a une double indication à la fois en urologie et dans la dépression : substrat du CYP1A2, médicament à marge thérapeutique large. On n'attend pas de choses graves, même si les concentrations de ce médicament augmentent. Il se trouve qu'il y a une contre-indication avec la ciprofloxacine dans le RCP européen du Cymbalta. Or, il n'y a pas cette contre-indication dans l'AMM en miroir qui est celle de la ciprofloxacine. Pourquoi ? Parce que finalement, la ciprofloxacine est un très faible inhibiteur du CYP1A2 ; elle augmente les concentrations de caféine de 30%, de clozapine de 30% donc on ne redoute pas, avec les médicaments à marge thérapeutique étroite, un effet qui serait grave, sévère, inattendu, ce qui n'est pas le cas de la fluvoxamine,

ce qui n'est pas le cas de l'enoxacine. Eux sont d'authentiques inhibiteurs du CYP1A2 avec lesquels on fait très attention.

Le CHMP à deux reprises - plus exactement dans un premier cas puis dans un suivant – n'a pas été en contradiction. Il n'a évidemment pas en tête toutes les AMM miroir au niveau des interactions. Il est évident que la prochaine fois que le dossier Cymbalta... On sera là pour demander à ce que la contre-indication soit rétrogradée sur la foi d'un pouvoir inhibiteur extrêmement faible de la ciprofloxacine. Le Thesaurus ne répercute pas cette contre-indication.

M. VITTECOQ : OK. Vos commentaires.

M. BERGMANN : C'est très intéressant. C'est très clair. Ça m'amène à deux commentaires. La pharmacologie est à la médecine ce que le réverbère est à l'alcoolique : fait pour s'appuyer dessus et non pas pour s'éclairer avec. Ce qui veut dire qu'en fait les très belles données pharmacologiques, je pense à aspirine ou clopidogrel et aux IPP, finalement elles s'écroulent. Dans le papier, dans le BMJ des Danois sur aspirine et oméprazole, ils avaient 7 ans, je crois, de différence d'âge moyen entre les deux groupes. Comme ce sont des rétrospectives de cohorte, on donne des IPP aux plus vieux. C'est normal qu'ils aient plus d'évènements. Ce qui induit des interrogations sur d'éventuels recours sur une décision récente prise dans cette salle concernant la pioglitazone. Car je vous rappelle que tout est parti d'une différence d'âge entre les deux groupes dans l'analyse multivariée. Il y avait plus de cancers de vessie dans le groupe sans pioglitazone que dans le groupe avec pioglitazone. On a fait une correction sur l'âge (facteur majeur) et donc on a trouvé un facteur de risque à 1,2. C'est d'une fragilité extrême.

Evaluateur de l'Afssaps : Je crois que le CHMP a pris acte de cette extrême fragilité. Enfin, vous verrez les conclusions.

M. CLAUDE : Est-ce qu'on a vraiment le droit de parler de classe pour les IPP ? Parce que entre l'oméprazole et lansoprazole et autres, l'action sur les P-450, c'est pas du tout la même chose.

Evaluateur de l'Afssaps : Alors, je ne te rejoins pas du tout, parce que lansoprazole est celui qui a le meilleur résultat PK/PD. En revanche, dans l'in vitro, il a la constante d'inhibition la plus faible. Il est 50 fois plus inhibiteur du CYP2C19 sur l'in vitro. En clinique, il n'y a strictement rien avec le lansoprazole. Je voudrais juste signaler d'ailleurs qu'il y a une deuxième étude contrôlée, prospective, randomisée, qui vient de sortir avec les oméprazole et qui est négative. Comme COGENT.

M. CLAUDE : Non, mais c'est très intéressant, parce que comme c'est un isomère, on peut aussi penser que... il y a un rôle de l'isomérisation dans cette affaire.

Evaluateur de l'Afssaps : L'isomère, un coup il est archi positif, un coup il est complètement négatif dans une étude clinique prospective contrôlée qui vient de sortir dans Gastroenterology.

M. CLAUDE : Eh bien je crois que je suis de l'avis de Jean-François sur le réverbère et l'alcool.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, mais pas avec le tamoxifène.

M. VITTECOQ : Béatrice, merci beaucoup.

On va dire que c'est approuvé.

On passe au groupe CPD.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste, s'il vous plaît, il faudrait que Monsieur WARNET et Monsieur CLAUDE sortent de la salle.

▪ Conditions de prescription et de délivrance

M. VITTECOQ : Le premier produit : VIBATIV ou télavancine. Je ne sais pas si Robert veut commenter. On a déjà parlé de la télavancine. C'est un antibiotique proche de la... et pour lequel le GTA n'avait pas un avis très favorable et qui...

M. COHEN : C'est un analogue de la Vanco qui n'apporte strictement rien sur le plan microbiologique sur la moindre souche de staph doré. Sur le plan clinique il y a une toxicité supérieure à celle de la vancomycine. On était contre l'obtention d'une AMM. En fait elle a été donnée par l'Europe.

M. GAUZIT : Avec des restrictions d'utilisation qui ne sont malheureusement pas applicables.

M. VITTECOQ : Donc, en pratique, le groupe CPD d'ailleurs a dit comme le GTA... De toute façon c'est un produit en perfusion. Donc « prescription hospitalière, réserve hospitalière ».

M. BAUMELOU : La difficulté c'est que ces situations d'échec entre guillemets qui sont définies etc. sont en pratique, très difficile à identifier parce que quand on utilise la Vanco on voit qu'on court après les dosages de façon extrêmement importante. Malheureusement encore dans certains hôpitaux le dosage n'est pas utilisé... Bref, même si c'est en réserve hospitalière et ça l'est puisque de toute façon ça ne peut pas être autre chose que ça puisque c'est de la pneumonie nosocomiale due à staphylocoque aureus meti R. On devrait chez le patient ventilé... Ca ne pourrait être autre part qu'à l'hôpital. Même là, on estime qu'il y a quand même un risque.

On s'est exprimé, on l'a dit clairement. Il y a un vrai risque avec ce médicament.

M. VITTECOQ : Yervoy, c'est une réserve hospitalière, réservée aux prescripteurs ayant une compétence en cancéro.

Xgeva, le denosumab dont on a parlé. C'est celui pour lequel il y a une ou deux séances on a fait un refus d'ATU de cohorte dans l'indication... Il vient d'avoir l'AMM au niveau du CHMP mais il n'y a pas eu de demande d'ATU nominative et donc on s'est dit qu'on ne voyait pas trop l'intérêt de faire une cohorte. Il est réservé aux oncologues, rhumatologues. On a rajouté les rhumatologues.

Le Benlysta qui est le belimumab. C'est une innovation dans la prise en charge du lupus dans les formes graves. C'est un anticorps monoclonal qui agit sur les lymphocytes B. On a proposé une AMM par le CHMP. On a proposé une réserve hospitalière médecine interne rhumato néphro dermato.

M. BERGMANN : C'est un détail mais dans l'essai pivot de ce produit les malades ayant des atteintes neurologiques et néphrologiques étaient exclus. Donc normalement, ces malades-là, puisqu'ils ne doivent pas avoir d'atteinte néphrologique, ils ne devraient pas être suivis par des néphrologues.

M. VITTECOQ : Ah. On peut supprimer les néphrologues. Si Alain BAUMELOU n'a pas d'objection...

M. BERGMANN : Non, non, mais il y a peut-être d'autres malades lupiques qui sont suivis en néphro.

M. VITTECOQ : Nous, on s'est dit. On a fait un truc simple. On a fait le lupus et médecine interne rhumato... On n'avait pas les neurologues.

M. BERGMANN : Vous n'avez pas mis les neurologues, vous avez eu raison puisque les neuro-lupus étaient un critère de non-inclusion.

M. MASSON : Il faut laisser quand même les néphrologues parce qu'ils voient un grand nombre de lupus, pas forcément avec des atteintes rénales.

M. VITTECOQ : Vous cultivez les ambiguïtés, je trouve que c'est compliqué là.

M. BAUMELOU : C'est limite ça. Enfin à la Pitié Salpêtrière, dans un des temples du lupus, je peux te dire qu'on ne se permettrait pas de suivre un patient lupique sans atteintes rénales. On en entendrait parler.

M. VITTECOQ : Tu insistes de temps en temps sur des points de détail, je suis désolé, mais ce que tu donnais comme information effectivement, c'est que le néphrolupus étant exclu, je ne vois pas pourquoi on y met les néphrologues. Les gens vont dire que l'on fait du boulot à l'envers.

Bien donc on exclut les néphrologues, point barre.

M. BERGMANN : Vérifiez le libellé de l'AMM que je n'ai pas. Tout ce dont je me souviens, c'est que dans les critères d'inclusion de la phase 3 de ce médicament, les atteintes neuroleptiques et les atteintes sévères rénales étaient une contre-indication pour l'inclusion dans l'essai. Mais je ne sais pas si ça c'est reporté dans le libellé de l'AMM.

Evaluateur de l'Afssaps : M. BERGMANN a raison pour l'indication. En revanche, pour la prise en charge des patients, on nous a indiqué que ces quatre spécialités-là correspondaient aux centres de référence de la maladie et qu'effectivement, des néphrologues pouvaient prendre en charge des lupus sans atteintes rénales.

M. VITTECOQ : Alors, on va garder les néphrologues. Donc nous avons bien réagit.

Le Fampyra, c'est la fampridine, dans la sclérose en plaques, qui permet d'améliorer l'activité de marche avec un bénéfice plus que limité. Le groupe s'est quand même permis de dire que l'on craignait qu'il y ait un usage hors AMM et qu'on espérait qu'il serait plus que limité. Ca agit sur les canaux potassiques, peut-être d'ailleurs que ça serait bien dans les crampes, je n'en sais rien, c'est à voir...

M. BAKCHINE : La discussion au SAG avait été assez... Le produit est passé deux fois, il avait été retoqué une première fois. La seconde présentation, disons que la décision a été emportée de façon mitigée.

M. VITTECOQ : Réservé, en tout cas pour notre exercice, aux neurologues.

Mme DEGUINES : Je voulais juste préciser à la commission que la France a voté contre ce dossier au CHMP. Donc on a une position divergente.

M. VITTECOQ : Oencia, c'est un peu un caillou que l'on a dans notre chaussure. Oencia, c'est l'abatacept, pour la polyarthrite rhumatoïde, et la maladie de Crohn, je crois. Je vous rappelle qu'en 2007, il était réservé à l'usage hospitalier, réservé aux rhumatologues en médecine interne.

Au bout d'un an de commercialisation, compte tenu des informations que nous avons, nous avons fait une levée de la réserve hospitalière en disant que la prescription est une prescription initiale hospitalière semestrielle, et que les quatre premières administrations devaient être effectuées en milieu hospitalier. Ça nous paraissait être acceptable, et la commission d'AMM avait accepté ça. La HAS n'a pas été vraiment d'accord, ce qui fait que notre avis n'a pas été suivi, puisqu'en fait il était proposé de dérembourser... de ne pas prendre en charge la partie extrahospitalière. Donc on nous demandait de revoir notre position. Finalement on s'est dit on revient à la position initiale, c'est réservé à l'usage hospitalier. Voilà si le milieu de la rhumatologie se plaint, il faudra qu'il le dise, qu'il l'explique à la HAS.

M. MASSON : Il y aura une autre étape, puisqu'ensuite ce produit sera donné en sous-cutané, et donc en ambulatoire.

M. VITTECOQ : Pour l'instant, il n'a pas l'AMM en sous-cutané ? Non ?

M. MASSON : Mais c'est incessamment sous peu.

M. BERGMANN : Oui mais, Enbrel, et... d'autres médicaments qui sont en sous-cutané, sont quand même en réserve hospitalière, à commencer par Enbrel et Humira.

Evaluateur de l'Afssaps : Non non non, ils sont en ville, Enbrel, Humira, ils sont en ville.

M. BERGMANN : Oui, mais la prescription est exclusivement hospitalière, il n'y a pas même de renouvellement en ville.

M. MASSON : Non, la prescription, officiellement, initialement il fallait qu'un médecin hospitalier, ayant une attache hospitalière, rhumatologue, revoie le patient tous les 6 mois. Maintenant, c'est une fois par an, et le rhumatologue privé a le droit de renouveler les prescriptions pour l'etanercept ou l'adalimumab. Il est vraisemblable que pour l'abatacept il y aura le même chemin.

Evaluateur de l'Afssaps : Le problème de l'abatacept, c'est la perfusion intraveineuse qui expose à des risques de réactions allergiques, et on veut souhaiter maintenir l'administration en milieu hospitalier.

M. MASSON : Le débat initial, c'était la possibilité de faire les perfusions à domicile. Sur ce plan-là, tout le monde est d'accord, il ne faut pas faire les perfusions d'Oencia à domicile. Mais sinon, l'Oencia pourrait être prescrit dans n'importe quelle structure privée ou publique hospitalière.

M. VITTECOQ : J'entends de ce que tu dis que tu es d'accord avec la HAS. C'est-à-dire que pour l'instant, ça reste à l'hôpital. Bien entendu les changements viendront à partir du moment où il y aura la forme sous-cutanée.

M. MASSON : Je ne sais pas quel est le pourcentage réalisé en clinique en fait.

M. VITTECOQ : Pour la maladie de Crohn ?

M. DE KORWIN : Il n'y a pas pour l'abatacept. L'abatacept n'a pas d'AMM à ma connaissance dans la maladie de Crohn, mais pour les anti-TNF, c'est la même prescription, une prescription initiale hospitalière, qui va être revue une fois par an et qui peut être prescrite en ville. Humira en sous-cutané, ça se fait bien sûr à domicile. Et quant à l'hôpital, c'est hôpital privé ou public.

M. VITTECOQ : Tout établissement de soin ayant un pharmacien...

M. MASSON : C'est pour cela que pour l'Oencia, je ne comprends pas ce que veut dire la réserve hospitalière. Cela veut dire publique uniquement, il n'y a pas de raisons.

Mme FAUCHER-GRASSIN : Non, réserve hospitalière ça veut dire que ça ne peut se faire que lorsqu'un patient est hospitalisé ; qu'il soit dans un service de soin ou en HAD éventuellement. Mais ça ne peut pas être fait à domicile en dehors d'une structure comme cela.

M. MASSON : On est tout à fait d'accord alors.

M. VITTECOQ : Le relevé du groupe est approuvé alors. Nous passons à...

Catherine si tu peux nous faire la partie neurologie, Catherine ou Serge, mais dans les plus condensés possible ?

Evaluateur de l'Afssaps : Si les membres de la commission ont lu les documents, je suis prête à répondre à leur question, mais il n'y a rien de particulier à signaler. Il y avait les valproates qui ont été harmonisés au niveau européen, et donc il y a des rubriques qui sont implémentées.

M. VITTECOQ : S'il n'y a pas de commentaires, il y a des questions des membres de la Commission ? S'il n'y a pas de questions, c'est approuvé. Après, la clindamycine, M. COHEN ?

M. COHEN : C'est un générique qui a été refusé pour des questions de pharmaco-, rien à dire de particulier sur ça, sauf qu'il n'y a pas beaucoup de producteurs de clindamycine, et ça redevient un antibiotique d'utilisation majeure. J'ai deux autres vaccins derrière. Ce sont juste des modifications de RCP, en particulier sur la section effets indésirables et surdosage. C'est pour les vaccins Engerix Hépatite B de GSK. Rien à signaler, c'était juste une harmonisation, c'est le risque d'apnée chez le prématuré, mais enfin c'est quelque chose qui est marqué pour tous les vaccins, qui est réel. Ce n'est pas un faux problème, que ce soit marqué c'est très bien. Et pareil pour le Typhim VI pour toute une série de modifications du RCP qui sont mineures mais qui sont importantes à préciser. Ce que l'on regrette toujours dans ces harmonisations, c'est dans ces modifications, c'est qu'il n'y ait pas plus d'harmonisation des effets indésirables ou des précautions d'emploi des vaccins pour des produits qui sont comparables, et souvent pour le prescripteur, c'est un vrai gymkhana si on met les deux RCP à côté, on trouve des différences que rien ne justifie sauf l'histoire de l'AMM de ces produits, et ce n'est pas facile à comprendre. Et dernier point, un générique de levofloxacin pour lequel nous n'avons pas de remarques particulières non plus.

M. VITTECOQ : La gastro ?

M. DE KORWIN : Alors nous avons d'abord Cholurso. Il est nécessaire peut-être de faire un petit historique, parce que cette demande, Cholurso, qui est une demande d'AMM pour 250 et 500 mg d'un produit qui est déjà commercialisé sous d'autres dénominations comme le Delursan de chez Axcan, là il s'agit d'un produit Mayoli Spindler...

M. VITTECOQ : Que l'on comprenne bien, c'est la même chose ou pas ?

M. DE KORWIN : C'est la même chose. C'est un produit qui est soumis à l'agence depuis avril 2009, ce qui peut peut-être être considéré comme un délai important, mais il faudrait souligner d'abord deux choses pour expliquer cela, ou même trois choses.

Premièrement, des données nouvelles dans des indications, sur lesquelles on va revenir, sont apparues au cours des années 2009-2010 avec des publications précisant en particulier les posologies, le risque d'effets secondaires dans les cholestases chroniques, qui sont une des indications du produit.

Deuxièmement, le produit princeps, Delursan d'Axcan a fait quelques mois après ce dépôt d'AMM une demande d'extension de gamme pour un 500 mg, et donc les deux demandes ont été suivies (à supprimer : conjointement par le GNHG) par le groupe gastro, avec donc bien sûr des décalages en terme de réponse concernant les dossiers et les questions, et avec un principe de base qui était, c'est un troisième point, le fait qu'il paraissait assez logique d'essayer d'harmoniser les RCP de deux produits équivalents et non pas de donner éventuellement une AMM à l'un et avec un RCP différent pour un deuxième produit.

Donc c'est la difficulté du dossier, en ce sens qu'actuellement, pour faire très court, après de nombreux échanges puisqu'il y a eu quatre GNHG sur ce sujet, donc intégrant au fur et à mesure les données nouvelles de la littérature, nous sommes arrivés le 07 juillet à une espèce de consensus qui a été validé par la firme, dont Mayoli Spindler il y a une semaine, sur à la fois les indications et la posologie, et en particulier les précautions à prendre concernant des doses élevées dans la cholangite sclérosante primitive.

Le problème est que, dans le même temps, le dossier Delursan a été poursuivi, et que nous avons reçu cette semaine, la réponse de Delursan aux mêmes questions posées à Cholurso et ces réponses ne sont pas les mêmes. Malheureusement nous n'avons pas eu la possibilité d'analyser en détail ces dossiers et nous projetons de le faire par l'intermédiaire des experts qui se sont déjà penchés sur Cholurso lors de la réunion du GNHG du 15 septembre. Donc c'est une situation un petit peu délicate.

Je peux dire quelques mots bien sûr de la position de Delursan, mais c'est en faisant une lecture rapide de ce dossier qui n'a pas été expertisé suivant la procédure habituelle et donc qui devra l'être lors de notre prochain GNHG. Les difficultés concernent en fait les doses limites à donner dans deux affections qui sont des cholestases chroniques, que sont la cholangite sclérosante primitive et la cholestase liée à la mucoviscidose. Il y a une différence de point de vue. La littérature n'est pas forcément très simple à analyser car vous imaginez évidemment que ce sont des affections relativement rares.

Dans le cas de Cholurso, l'accord qui a été fait concernait le fait de pouvoir donner dans la cholangite sclérosante primitive ce produit à des doses ne dépassant pas 25 mg/kg, la position de Delursan, c'est de dire qu'il ne faut pas dépasser 20 mg/kg qui est une position antérieure, sachant que nous nous appuyons à

peu près sur les mêmes études, sauf que, je m'excuse de la complexité et peut être de la confusion, sauf que Delursan dans son dernier rapport soumet un rapport qui a été soumis au Canada, puisque ce produit est également commercialisé au Canada, du rapport bénéfice/risque dans les formes avancées de cholangites sclérosantes primitives. Ils s'appuient sur ce rapport pour justifier une dose qui ne dépasse pas 20 mg alors que nous, nous avons, sur la base des travaux publiés ces deux dernières années, proposé d'aller jusqu'à 25.

Donc on a deux attitudes possibles : soit entériner l'AMM de Cholurso puisque le GNHG et la firme et le groupe d'évaluation interne de l'AFSSAPS sont d'accords sur les libellés. Nous aurons à discuter ensuite de Delursan qui part sur une base différente, concernant les doses dont je vous ai parlé, soit éventuellement de faire un sursis à statuer d'ici à la réunion du 15 septembre du GNHG et je pense ensuite un passage rapide en commission d'AMM. Alors, si je prends ces précautions oratoires, c'est que, évidemment, il y a dans cette affaire une bataille de deux laboratoires, à savoir qui aura la première AMM. Il y a donc une certaine pression qui est exercée par des laboratoires qui voient que ce dossier traîne depuis de nombreuses années, mais je viens de vous donner des explications qui me semblent assez cohérentes.

M. VITTECOQ : Donc c'est le même médicament ?

M. DE KORWIN : C'est le même. Au même dosage.

M. VITTECOQ : A mon avis, je pense qu'il faut faire un sursis à statuer en attendant que vous ayez statué sur... voilà.

M. DE KORWIN : Enfin nous souhaitons avoir l'avis de la commission sur ce point.

M. VITTECOQ : Je pense que si tout le monde en est d'accord, il faut attendre la révision qui sera probablement le dernier point. Non ?

M. DE KORWIN : Oui, parce qu'il faut simplement que l'on s'entende sur la dose maximale dans la cholangite sclérosante primitive. Pour donner quelques éléments d'information à la commission, deux études publiées en 2009-2010 montrent que pour des doses supérieures à 25 mg dans la CSP, de l'ordre de 28 à 30 mg, il y a plus d'effets délétères dans le groupe traité que dans le groupe placebo, d'où la limitation. Mais, parallèlement, ce produit est donc utilisé dans la mucoviscidose, et les essais qui ont été fait montrent que ce produit est généralement utilisé dans des doses fortes, qui sont de 28 à 30 mg, on peut aller jusqu'à 30 mg/kg, sans effets secondaires relevés. Donc on a bien précisé qu'il fallait limiter la dose dans la CSP parce qu'il y a des risques notamment chez les patients à un stade grave qui ont des cirrhoses, avec des varices œsophagiennes, il y a plus d'effets délétères, de risque de décompensation chez ces malades là, mais dans la mucoviscidose, c'est un autre problème. Il y a des problèmes de malabsorption chez ces malades et la plupart des experts s'entendent et des papiers récents montrent qu'on peut donner des doses plus fortes sans effets délétères. Cependant, Delursan dans son rapport, encore une fois vu de façon superficielle, maintient le fait que même dans la mucoviscidose, il faudrait garder des doses qui ne dépassent 20 mg/kg. Donc je pense que l'on peut arriver assez vite à un accord, peut être simplement de dire que la dose préconisée dans la CSP est de 20 mg et qu'il ne faudrait pas dépasser 25 mg, et dans la mucoviscidose, peut être décider l'un et l'autre de s'accorder sur des doses relativement élevées qui sont consensuelles.

M. BERGMANN : Non, nous ne sommes pas très bons sur ces dossiers, nous ne sommes pas très fiers de nous. Avril 2009 ! Je serais un industriel qui déposerait un dossier en avril 2009 et on me donnerait un sursis à statuer en juillet 2011, je gueulerais. Il ne faut pas oublier que Delursan a déjà l'AMM. Il est sur le marché, il en vend ! Et comme par hasard, la semaine qui précède la décision pour Cholurso, il injecte une petite information, qui conduit à... « Nous ne sommes pas d'accord sur notre dose, etc... », et du coup nous faisons un sursis à statuer pour le nouveau qui va arriver, le Cholurso, qui du coup n'est toujours pas là, et du coup Delursan est toujours tout seul ! Voilà la finalité de ces trucs-là. Parce qu'en fait, la dose, pour ces produits-là, qui sont utilisés dans cinq maladies rares, deux produits pour cinq maladies rares, personne ne la connaît. D'ailleurs on la fait tous au doigt mouillé ! Face à une cholangite sclérosante, on n'a pas de données, on donne une première dose et en fonction de l'évolution de la cholestase, vous augmentez et vous diminuez, dans la cirrhose biliaire primitive, là où nous avons le plus de données, quand on voit l'intervalle de dosage des malades, c'est très très large. Donc je me demande si nous ne sommes pas un petit peu manipulés.

M. DE KORWIN : Jean-François s'est exprimé au sein de notre groupe et a manifesté sa mauvaise humeur sur le sujet, une fois n'est pas coutume. Je voudrais quand même dire que le dossier est en retard non pas uniquement parce que nous avons peut-être pinaillé, mais parce que les laboratoires généralement ont

répondu avec six mois à un an de retard, et il faut dire que le dépôt d'extension de gamme de Delursan est aussi vieux. Avril 2009, c'est Cholurso, et septembre 2009, c'est Delursan.

M. BERGMANN : Mais oui, mais Cholurso répond tout de suite parce qu'il veut rentrer sur le marché, et Delursan ne répond pas parce qu'il veut rester tout seul sur le marché.

M. DE KORWIN : Je voudrais quand même dire pour n'accuser personne, ni faire de faux procès à l'AFSSAPS, ni à l'industrie, c'est que nous sommes avec Axcan dans une gamme qui est mondiale avec un produit, qui est Delursan, qui se vend aussi sous forme d'Ursofalk aux Etats-Unis et au Canada, et avec des précautions et des difficultés avec les autres agences. Là aussi il y a une question d'harmonisation non seulement pour les RCP en France, mais également par rapport aux pratiques qui sont faites avec les mêmes produits à l'étranger. Ça c'est la problématique des laboratoires qui les commercialisent. Mais donc nous ne sommes plus qu'à deux mois, nous n'avons que les vacances finalement Jean-François, et si vous êtes présent le 15 septembre, je pense que nous clorons ces deux dossiers.

M. VITTECOQ : Sur le fond, les besoins de santé publique sont couverts à l'heure actuelle...

M. DE KORWIN : Ils sont couverts.

M. VITTECOQ : Vous allez avoir une vision globale, on peut espérer que ce sera le dernier chapitre la prochaine fois.

M. DE KORWIN : Je pense.

M. VITTECOQ : Vous êtes d'accord pour un sursis à statuer ? D'accord. Ribavirine, cela va aller très très vite. C'est une demande de suppression d'indication d'utilisation de la Ribavirine et du peginterferon alpha-2 qui était couverte par un brevet. D'accord, on enregistre. Oui ?

Je note juste que M. Claude est sorti pour ces deux dossiers.

Evaluateur de l'Afssaps : Par contre il faut que vous sortiez pour le dossier suivant. L'Adalate.

M. VITTECOQ : Maintenant, le groupe cardio.

Evaluateur de l'Afssaps : Alors, Adalate, ce n'est pas un produit nouveau. La seule chose, c'est un peu anecdotique à retenir, c'est une nouvelle contre-indication très spéciale, avec Chronadalate, parce que c'est une membrane semi-perméable et que celle-ci, quand elle est libérée à une taille qui est trop grande pour passer à travers les tuyaux de vidange des iléostomies. Ça pose des problèmes, il y a des bézoards. Voilà, comme je vous le disais, tout à fait anecdotique. Pour le reste, c'est essentiellement sur le 4.8, des refus de changements de termes, ou des rejets de nouveaux effets indésirables qui n'ont pas vraiment été prouvés.

Adrénaline, là non plus ce n'est pas vraiment très nouveau, mais finalement, ce GEI a permis de faire un peu de toilettage et de supprimer en particulier dans « Posologie » et « Mode d'administration » la mention de la voie trachéobronchique, qui n'est pas une bonne voie, et la mention à la place de la voie intraosseuse qui est une voie utilisable dans l'urgence quand nous n'arrivons pas à trouver de veines et qui est l'équivalent d'une voie intraveineuse.

En ce qui concerne maintenant la simvastatine ou l'atorvastatine, ce sont des harmonisations, il n'y a vraiment rien à dire là-dessus.

Enfin Tenoretic, il y a un avis défavorable, puisque le laboratoire... Tenoretic est une association atenolol et chlortalidone. Il y avait une modification de la rubrique 4.3 qui avait été proposée et qui supprimait des informations qui étaient déjà disponibles, et donc il y a eu un avis défavorable à cette modification.

M. VITTECOQ : Commentaires ? Le groupe diabéto.

Metformine RPG, c'est une harmonisation de RCP, avis favorable. Rien à signaler.

Evaluateur de l'Afssaps : Pour cette série de contraceptifs oraux à base d'un progestatif de troisième génération, le desogestrel, en fait il s'agit d'une mise à jour par rapport à d'autres contraceptifs oraux également de troisième génération. Il n'y a pas d'informations nouvelles sur ces contraceptifs oraux de troisième génération. C'est plus une mise à jour du RCP, qui est un RCP national, qui méritait d'être mis à jour, notamment au niveau de la rubrique 4.5 – interactions médicamenteuses. Il y a quelques questions posées au laboratoire notamment pour mettre à jour la rubrique pharmacocinétique, 5.2, pour laquelle aucune donnée n'a été déposée mais par contre une proposition assez étayée de RCP était déposée par le laboratoire, donc c'est une bonne chose qu'ils veuillent remettre à jour le 5.2 par contre il nous faut des données.

M. VITTECOQ : Pas de commentaires ? Le groupe PMF, si vous êtes d'accord, nous allons l'approuver, sauf si vous avez des questions de détail. Si vous avez des questions de détail, nous ferons un suivi... Oui ?

M. LIEVRE : Une remarque à propos de Srilane, crème. Ca peut paraître très très banal, c'est une variation type II, une mise à jour. On peut remarquer que la firme a produit pour cela un rapport d'experts qui date de 1989. Pour une mise à jour c'est quand même intéressant ! Alors nous sommes quand même surpris de voir, d'une part en 5.2, on nous dit qu'il y a une biodisponibilité de l'idrocilamide sous forme crème, ou pommade, je ne sais pas, de 10 %, ce qui est quand même élevé, un passage transcutané relativement important. Et si on retourne au 4.5, donc "Interactions", on voit "aucune étude d'interaction n'a été réalisée", et on s'arrête là.

Or, pour ceux qui ont une mémoire d'il y a à peu près... les années 70, il se trouve que l'idrocilamide, qui à l'époque avait été administré par voie orale a provoqué des gros gros problèmes d'interactions dus à un blocage très fort du 1A2, et qui entraînaient des intoxications par la caféine chez des patients qui prenaient du Brolitene, c'était la forme orale, et qui continuaient à boire du café normalement, comme d'habitude, et qui s'intoxiquaient par la caféine. Il y a eu des histoires de chasse du genre défénestrations, des états d'agitation extrêmes qui étaient dus uniquement à cela. Alors, je ne suis pas sûr que les 10 % de biodisponibilité puissent être responsables, mais il me semble que la firme devrait revoir tout cela, et peut-être faire une étude pour savoir s'il y a un blocage du 1A2 lors d'utilisation de cette pommade ou crème, sur une large surface, pour peut-être voir ce qu'il faut faire.

M. VITTECOQ : Ce que propose le groupe, c'est une mesure d'instruction, et ce qu'il faut faire c'est y rajouter les éléments connus en plus.

M. LIEVRE : Mais il faut cibler sur ce problème, l'inhibition de 1A2, à ma connaissance, c'est un des plus puissant inhibiteur du 1A2 qui existe.

Ce que je proposerai c'est que ce soit revu peut être par Béatrice avant que ça ne parte vers une décision finale.

M. VITTECOQ : D'accord, OK. Merci beaucoup. Oui ?

M. DE KORWIN : Je voudrais faire une remarque néanmoins sur la PMF concernant Dolirhume. Pour une petite remarque au sujet de ce que vous avez pu lire concernant un avis défavorable du GNHG au sujet de la proposition du CRPV concernant le rajout d'effets secondaires colite ischémique. En fait, nous avons donné un avis défavorable il y a déjà quelques temps. La commission d'AMM avait fait une mesure d'instruction en demandant qu'il y ait également un avis complémentaire du CRPV. Le CRPV de Toulouse a donné un avis complémentaire en nous trouvant d'autres études concernant l'utilisation de l'éphédrine soit en tant que tel soit sous forme "déguisée" ou d'éphédrine-like, comme par exemple dans des herbes, ou différents produits qui sont utilisés à l'étranger. Donc il y a un certain nombre de rapports qui confirment le risque de colite ischémique, donc nous avons revu cela au GNHG du 07 juillet et là, nous donnons un avis favorable, mais compte tenu du délai, nous n'avons pas pu le faire apparaître. Donc il y a un avis favorable du GNHG sur l'adjonction du risque colite ischémique en date du 07 juillet par rapport aux données nouvelles.

M. VITTECOQ : Et qu'est-ce que ça change ?

M. DE KORWIN : C'est-à-dire que dans les documents, nous avons un avis défavorable du précédent.

M. VITTECOQ : Très bien, oui ?

M. BERGMANN : Nous pouvons peut être dire au groupe dénomination que Voltarènectigo Intense, ce n'est pas habituel de traiter un nom de médicament avec "intense". Ça va dans les chewing-gums et les déodorants, mais pas pour les médicaments.

M. VITTECOQ : Juste sur ce point-là, c'est visiblement encore des mesures d'instruction, donc ça ne doit pas être le nom définitif, donc a priori on peut quand même noter si vous le souhaitez que vous ne souhaitez pas que le mot "intense" figure dans la dénomination du médicament.

M. CLAUDE : Je comprends d'autant moins que la pénétration cutanée du principe actif est de 75 %, ce qui n'est pas si mal. Alors, "intense", cela signifie qu'il la booste à 100 % par quoi ? Par quelque chose ? Là je ne comprends pas. Donc "intense", il faut foutre ça en l'air.

M. VITTECOQ : Florence, le groupe onco ?

Evaluateur de l'Afssaps : Eliane est là pour le groupe hémato, enfin onco-hémato, mais je vous présente trois dossiers en hémato. Trois procédures nationales.

Nous avons une demande d'AMM pour Cytarabine Neitum, qui est un antimétabolite. Le produit se positionne comme essentiellement similaire à Cytarabine Ebewe. Le caractère hybride repose sur le fait qu'il y a une différence de concentration entre le princeps qui est à 50 mg/ml, il est essentiellement similaire sauf qu'il y a 100 mg/ml. La cytarabine est utilisée dans les lymphomes non hodgkiniens, mais c'est surtout dans

la leucémie aiguë myéloblastique et la leucémie aiguë lymphoblastique. Le GTOH avait émis une mesure d'instruction compte tenu de la différence de concentration en cytarabine entre le princeps et il est essentiellement similaire, mais aussi compte tenu de la posologie en cas d'usage à doses conventionnelles, qui est de maximum 200 mg/m²/jour, pour la dose conventionnelle. Donc le GTOH avait conclu que le conditionnement de la Cytarabine Neitum n'est pas adapté à un usage à doses conventionnelles et a proposé de réserver ce nouveau produit aux traitements nécessitant de hautes doses de cytarabine. Donc en réponse, la firme a fourni un RCP qui a été approuvé au GTOH dernier, au mois de juillet. Donc ce RCP ne fait plus référence à l'usage à doses conventionnelles. Cytarabine Neitum est donc réservée à l'usage à hautes doses, et donc les indications de Cytarabine Netum sont LAM et LAL en rechute, en deuxième intention, et la leucémie secondaire. Deuxième dossier...

M. PRUGNAUD : Je croyais que le terme "essentiellement similaire" avait été supprimé par la Directive européenne de 2004, et que ça n'existait plus pour pouvoir réserver la notion de similarité au produit biologiques et biotechnologiques. Maintenant on parle de génériques, alors on a l'air d'être un petit peu en retard dans cette agence avec les "essentiellement similaires".

M. CLAUDE : Tout à fait.

M. BERGMANN : Donc c'est un générique.

Mme FAUCHER-GRASSIN : Il a raison.

Evaluateur de l'Afssaps : Vu le dosage, Neitum ne peut pas être considéré comme générique de...

M. PRUGNAUD : Parlez d'autre chose mais pas d' « essentiellement similaire » qui n'existe plus dans la réglementation.

M. VITTECOQ : Sur le fond du dossier, ça ne change pas grand-chose.

M. PRUGNAUD : Mais c'est un problème de termes.

M. VITTECOQ : D'accord, très bien.

M. PRUGNAUD : C'est pour qu'on soit au goût du jour.

M. VITTECOQ : Ifosfamide.

Mme FAUCHER-GRASSIN : Ifosfamide, c'est un générique, qui demande un élément par rapport au RCP du princeps. C'est l'ancien RCP du princeps qui, entre temps, vous avez validé les modifications d'Holoxan, donc on accepte une mise à jour sur le libellé d'Holoxan que vous avez validé il y a quelques mois. Voilà.

M. VITTECOQ : Il n'y a pas de problèmes. Les globulines ?

Evaluateur de l'Afssaps : Alors, les globulines, c'est encore moi. Globulines Antilymphocytaires Fresenius, c'est de l'immunoglobuline de lapin Antilymphocytes T humains. La firme a déposé une demande d'extension de l'indication et deux nouvelles posologies. Alors, l'indication actuelle, c'est un immunosuppresseur indiqué dans les protocoles d'immunosuppression en transplantation d'organes. Alors la demande de la firme c'est de rajouter deux nouvelles posologies : dose élevée unique, ou dose élevée unique suivie d'un traitement standard raccourci, et une nouvelle indication qui est cette fois une indication en hématologie : le conditionnement non-myéloablatif ou ablatif, pour supprimer la réaction du greffon contre l'hôte qu'elle soit chronique ou aiguë.

Ce dossier a été vu plusieurs fois, par deux groupes. Le groupe GTMeDSIT Immunotransplantation pour la posologie puisque cela concernait la transplantation d'organes, et par le GTOH pour la partie indication, puisque ça concerne le conditionnement avant transplantation des cellules souches. Alors la première conclusion concernant l'indication était que la plupart des études citées pour demander l'extension d'indication sont anciennes, avec des méthodologies différentes, ce qui rendait difficile l'évaluation du dossier, parce que la firme avait fourni des données intermédiaires. Le GTOH a souhaité avoir le rapport final de l'étude pivot avant de prendre une décision concernant la nouvelle indication.

Concernant la posologie, le GTMeDSIT a conclu que la demande est basée sur la revue de quinze études dont douze dans la transplantation d'organes. Les études sont tellement hétérogènes sur le plan de la méthodologie qu'il était difficile de valider la nouvelle posologie proposée par la firme. Donc la firme est revenue avec de nouvelles données, c'est à dire le rapport final de l'étude pivot pour la nouvelle indication, et d'autres études pour la posologie. La conclusion du GTMeDSIT concernant les nouvelles posologie, c'est un avis défavorable à l'ajout de nouveaux schémas posologiques. Les données fournies ne permettent pas de recommander ces posologies ni en bolus ni en cure courte car leur efficacité n'a pas été démontrée.

Donc retour au GTOH pour l'indication : avis favorable sous réserve d'apporter quelques modifications. Il a été notamment supprimé toute référence dans le RCP à des indications non validées, telle que le

conditionnement non-myéloblatif et l'aplasie médullaire. Donc la nouvelle indication approuvée retenue par le GTOH est « prévention de la maladie du greffon contre l'hôte après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. » Ce médicament est indiqué notamment dans la greffe de cellules souches de donneurs volontaires non apparentés en association avec les traitements standards pour le traitement des troubles hématologiques malins. Voilà pour ce dossier.

Dernier dossier hémato, c'est Bicnu, qui est la carmustine des laboratoires BMS, qui est un antinéoplasique. La firme a souhaité modifier l'information concernant la sécurité du produit. Les indications thérapeutiques de carmustine sont tumeur cérébrale primitive ou secondaire, myélome multiple, maladie de Hodgkin, mélanome et lymphome non hodgkinien. Le dossier a été évalué par le CRPV d'Angers. La demande de la firme concernait la modification des rubriques 4.4 et 4.8, c'était pour inclure des réactions au site d'injection. Donc un avis favorable a été rendu pour ces modifications.

Le GTOH a toutefois proposé d'ajouter mention exceptionnellement, en rapport avec la nécrose cutanée, aux rubriques « Effets indésirables » du RCP et de la notice de Bicnu.

La firme a aussi demandé une petite modification en 4.2 et en 6.6 concernant le mode d'administration. Il était marqué dans le RCP qu'il fallait dissoudre le contenu du flacon de Bicnu à l'aide de l'ampoule de 3 ml de solvant. En fait, après vérification auprès du pharmaceutique, nous nous sommes aperçus qu'en fait l'ampoule de solvant contenait 3,6 ml et donc la modification approuvée par le GTOH était de remplacer la partie « dissoudre le contenu du flacon de Bicnu à l'aide de l'ampoule de 3 ml de solvant » par « dissoudre le contenu du flacon de Bicnu à l'aide de 3 ml de solvant ». Voilà. Parce que l'ampoule contient 3,6 ml, donc il faut prélever 3 ml de l'ampoule de 3,6 ml.

M. VITTECOQ : Nous pouvons peut-être demander aussi à ce que l'ampoule de 3,6 soit modifiée.

M. PRUGNAUD : C'est le volume extractible.

M. CLAUDE : 3 pour 3,6, le volume extractible, ça ne fait pas beaucoup !

M. VITTECOQ : Bon, d'accord, OK. Merci beaucoup.

Le groupe dermato, le Betneval ? Je ne vois pas Samir, mais si vous n'avez pas de commentaires... s'il n'y a pas de commentaires, nous allons considérer que les modifications des rubriques 4.8 et 4.9 sont acceptées. Peggy est là ou pas ? Pour le groupe immunotransplantation, Factane. Nous allons attendre qu'ils descendent. Mme FOURASTE ?

Mme FOURASTÉ : Alors, j'ai deux tout petits dossiers, un en homéopathie, et un en phyto.

En homéopathie, nous n'avons vu la dernière fois que des modifications de demandes d'enregistrement qui étaient des prolongations de durée de conservation. Je n'ai rien à dire dans la mesure où nous avons relativement peu accordé d'augmentation de durée de conservation. Pour les laboratoires Lehning, aucune augmentation de la durée de conservation n'est accordée pour les dossiers d' Arum triphyllum et de Berberis car ils n'étaient pas meilleurs que lors de leur examen précédent; simplement pour le dossier Ceanotus , la durée de conservation est passée de « Pas de durée de conservation » à « 2 ans ».

Pour les laboratoires Weleda c'est à peu près la même chose. La durée de conservation de Clematis n'a pas bougé, elle reste à un an.; celle de Ceanotus passe, là aussi, de « Pas de conservation » à « 3 ans », le dossier étant nettement meilleur, et celle de Arum triphyllum n'a pas bougé.

Nous avons eu une demande de modification de dénomination : "Aurum-belladonna composé". deviendrait "W442", sous réserve que le groupe dénomination soit d'accord. Le groupe Homéopathie a donné un avis favorable. Ensuite nous avons donné un avis favorable au laboratoire Sevene pour "Spiroseve". Ce dossier a été relativement long à obtenir mais enfin un avis favorable leur a été donné..

Et puis, les laboratoires Heel ont présenté un dossier pour des injectables. Nous avons émis un projet de rejet dans la mesure où l'indication thérapeutique n'est pas correcte, nous avons demandé des explications au laboratoire.

Enfin les laboratoires Boiron demandaient une modification de l'indication thérapeutique pour "les pâtes de réglisse au sambucus". Une mesure d'instruction est donnée dans la mesure où nous avons trouvé que l'indication thérapeutique qu'ils proposaient ne répondait pas. Nous leur avons fait des propositions et nous attendons leur réponse.

Enfin, ce jour-là nous avons regardé les mises à jour qui concernent les mises en garde spéciales devant figurer sur l'étiquetage, (c'est ce que vous avez à la dernière page); ce ne sont que des mises à jour tout à fait correctes. Voilà, c'est tout ce que j'avais pour l'homéopathie.

Pour le groupe plantes, c'est encore plus court, dans la mesure où il n'y avait que deux dossiers. Un concerne "Sensivision au plantain" des laboratoires Chauvin pour lequel nous avons donné un avis favorable à la modification de la formule de fabrication, du procédé de fabrication et à la suppression des contrôles en cours de fabrication.

Le deuxième dossier était Transilane, qui est de la poudre d'ispaghul, et là aussi nous avons donné des avis favorables aux modifications qui étaient demandées en ce qui concerne la fabrication de la substance active et le changement de procédé de fabrication et les spécifications. C'étaient des petites modifications, Monsieur le Président, c'est tout ce que nous avons.

M. VITTECOQ : Merci bien, je vous propose donc les génériques, si c'est sans commentaires, nous allons l'approuver. Les modifications pharmaceutiques aussi. Peggy est arrivé pour le Factane. Très rapide.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, c'est très rapide. C'est une DMI qui touchait les rubriques 4.4 et 4.8, pour ajouter les symptômes des réactions d'hypersensibilité et en 4.4, les risques potentiels de survenue de réaction d'hypersensibilité. Donc le laboratoire a ajouté deux paragraphes conformément à ce qu'on leur avait demandé, et donc c'est un avis favorable.

M. VITTECOQ : OK, il nous reste simplement les gaz à usage médical. Si vous avez des commentaires ? Sinon nous allons dire que c'est approuvé.

Evaluateur de l'Afssaps : ...juste que pour le dernier produit qui est Glimépiride BGR, donc Biogaran, M. CLAUDE est sorti de la salle.

M. VITTECOQ : On considère que tous les relevés d'avis sont approuvés, de fin de la séance, il ne me reste plus qu'une chose extrêmement importante, c'est de vous souhaiter un bon été, décontracté, de chasser de vos têtes vos soucis, et de profiter du soleil qui arrive.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président :

Mme Véronique ANDRIEU
M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES	MEMBRES SUPPLEANTS
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M Serge BAKCHINE	
M. Jean-François BERGMANN	
	M. Jean Dominique DE KORWIN
M. Robert COHEN	M. Rémy GAUZIT
M. Michel DETILLEUX	
M. Jean DOUCET	
MME Isabelle FOURASTE	
Mme Anne GAYOT	
	M. Alain BAUMELOU
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
	M. Michel GUERBET
M. Charles MASSON	
M. Jean OUSTRIN	
M. Jean-Louis PRUGNAUD	
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
REPRESENTANTS DES ACADEMIES	
M. Jean-Paul GIROUD	
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN

Membres de droit

Le Directeur adjoint : Monsieur François HEBERT

Invitées : la représentante de l'HAS

DOSSIER : ATU DE COHORTE TAFAMIDIS MEGLUMINE 20 mg, capsule molle

Le représentant de l'Association Française contre l'amylose

DOSSIER : ATU DE COHORTE RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés

Expert : M. Bedane (GT médicaments utilisés en dermatologie)

La représentante de la Ligue nationale contre le cancer