

Commission d'AMM du 28 avril 2011

VERBATIM

M. VITTECOQ : Bonjour. Merci à tous d'être là pour cette commission d'AMM qui est la 498^e.

Bienvenue à une délégation libanaise qui est avec nous aujourd'hui. On espère que vous trouverez un intérêt à nos débats.

Peut-être, M. HEBERT, vous nous faites un point d'information, d'actualité, s'il y a des points particuliers.

M. HEBERT : Bonjour à tous.

Tout d'abord, je voudrais excuser Dominique MARININCHI qui n'a pas pu être là aujourd'hui puisqu'il est à Budapest, en réunion des chefs d'agences européennes, mais il sera bien entendu là lors des prochaines sessions.

Je voulais juste rappeler que cette commission d'AMM sera la deuxième qui sera filmée. Vous avez certainement pu voir que les enregistrements de la dernière commission d'AMM sont maintenant en ligne sur le site de l'AFSSAPS.

Cela m'amène évidemment à rappeler que cette transparence a été souhaitée par le Directeur général de l'agence. Elle répond à un souci d'information de l'ensemble des Français sur ce qui se dit dans cette commission. Cela me semble extrêmement important dans le contexte actuel. Cela répond aussi à un souci de pédagogie parce que nous avons à traiter de sujets compliqués, sur la base de données extrêmement complexes, et pour autant, il faut que les décisions qui sont prises ici soient des décisions qui soient extrêmement claires. Là-dessus, j'insiste beaucoup. Il est évident que les votes rendus doivent être des votes très clairs sur les décisions qui sont prises.

Cela m'amène à revenir sur un dossier qui a été traité lors de la commission d'AMM ; non pas pour rouvrir les débats sur ce dossier, ce n'est pas du tout le sujet puisque ce dossier sera de nouveau présenté devant cette commission d'ici quelques semaines lorsque nous aurons des résultats complémentaires à analyser ; mais peut-être pour vous informer, parce qu'il me semble que c'est important, sur ce qui a été fait après la dernière commission d'AMM.

Comme chacun le sait, cette commission émet des recommandations à l'égard du Directeur général de l'AFSSAPS. Derrière, il y a des décisions qui sont prises. Il me semble normal que ces décisions soient rapportées à la session d'après, à titre d'information.

Le dossier sur lequel je souhaite revenir aujourd'hui est le dossier du Pioglitazone. Ce dossier, pour tous ceux qui se sont penchés sur les débats de la dernière commission, a donné lieu à des échanges très intenses puisque c'était un dossier compliqué. C'est un dossier sur lequel les uns et les autres ont pu s'exprimer.

Du fait qu'une étude très importante avait été lancée en début d'année entre l'AFSSAPS et la CNAM, suite aux signalements de quelques cas de cancer de la vessie chez des patients qui avaient pris le médicament (signalements qui ont été pris très au sérieux par l'ensemble des experts) et que les résultats de cette étude étaient attendus sous quelques semaines, je rappelle que la commission, il y a trois semaines, avait voté de façon très majoritaire à un maintien en l'état actuel du produit, de façon à attendre les résultats de cette étude pour conforter ou affirmer le signal de pharmacovigilance.

En parallèle, je rappelle aussi que l'Agence européenne du médicament a été saisie d'une nouvelle analyse de bénéfice/risque qui devrait rendre ses conclusions à l'été.

Alors sur cette base – et c'était mon point d'information – je voudrais simplement signaler que le Directeur général de l'AFSSAPS a décidé, suite à ce vote, d'aller plus loin et (je crois que ça vous a été distribué)

d'envoyer à l'ensemble des prescripteurs une mise en garde sur la prescription de ce traitement, de façon à limiter toute nouvelle indication chez les personnes qui présenteraient des facteurs de risques supplémentaires. Cette mise en garde a été envoyée à plus de 80 000 prescripteurs, ainsi qu'à 27 000 officines pharmaceutiques.

Je voulais que vous en soyez informés. Je pense que cette mesure de mise en garde nouvelle est un peu nouvelle. Il faut quand même signaler que cette mesure a été saluée par l'Association française des diabétiques qui l'a jugée absolument adéquate au regard des données qui avaient été présentées. Je pensais que c'était un élément d'information important à vous signaler.

Je ne serai pas plus long sur ce point, mais dans le contexte actuel, il me semblait important effectivement que vous soyez informés (je pense qu'on le fera aussi à l'avenir) sur les décisions et les actions qui peuvent être prises à l'issue des recommandations que formule cette commission d'autorisation de mise sur le marché.

M. VITTECOQ : Peut-être juste un point complémentaire : le Directeur général m'a aussi demandé d'organiser une réunion avec les diabétologues experts pour qu'on puisse discuter éventuellement du dossier avant qu'il ne revienne. C'est son souhait qu'il revienne le plus rapidement possible dès qu'on a les résultats d'étude de la CNAM.

On commence notre ordre du jour.

David, les conflits d'intérêts de la séance d'aujourd'hui sur la diapositive.

Evaluateur de l'Afssaps : Comme à l'habitude désormais, je projette les personnes qui ont des conflits d'intérêts avec des dossiers à l'ordre du jour de la séance d'aujourd'hui, d'une manière détaillée.

Par ailleurs, les documents, la cotation ont été mis sur table, ainsi que l'ensemble des déclarations publiques intérêts de tous les membres.

Enfin, chaque personne a normalement été prévenue de ses conflits d'intérêts par mail.

Donc je le rappellerai à chaque début de dossier, si besoin est, qu'il y ait certaines personnes qui sortent de la salle.

M. VITTECOQ : Je n'ai pas le fil conducteur de l'ordre du jour. Si je peux avoir le papier...

M. CLAUDE : Oui, David, j'ai bien reçu comme tout le monde le verbatim et j'avais deux corrections de type purement cosmétique à proposer : notamment, il y avait un mot « interdiction » qu'il fallait faire supprimer parce qu'il n'était pas réglementaire. Je ne me suis pas amusé et je ne sais pas si j'ai réussi à faire passer ma demande de modification.

Est-ce que tu pourrais David, dans un envoi ultérieur, bien nous préciser en détail comment on doit procéder, parce que - je le dis franchement - je ne sais pas si ça a marché.

Alors, est-ce que tu peux me le dire ?

Evaluateur de l'Afssaps : On a reçu votre commentaire, il n'y a pas de problème. Le point de commentaire a été intégré.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la Commission n°497 du 7 avril 2011**

M. VITTECOQ : On passe au point suivant : approbation du PV de la séance précédente. Il y a des commentaires particuliers ?

S'il n'y a pas de commentaires, on considère qu'il est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

- **Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors de sa réunion du 11 au 14 avril 2011**

M. VITTECOQ : La parole est à Philippe LECHAT pour le retour du CHMP.

M. LECHAT : Je vous présente rapidement les décisions concernant des avis favorables de nouveaux médicaments, puis des avis favorables sur les variations, et ensuite des sujets divers qui ont été traités au dernier CHMP.

Pour le premier avis favorable d'indication, c'est le Bydureon qui est l'exénatide. Il s'agit d'une nouvelle forme d'administration de ce médicament qui est déjà commercialisé. Il s'agit du Byetta qui, pour l'instant, est commercialisé sous forme d'injection quotidienne. Là, c'est une forme injection hebdomadaire. Donc, c'est un bénéfice pour les patients, pour la forme d'administration.

Il s'agit d'un médicament du diabète, un analogue du Glucagon. C'est un peptide qui favorise la sécrétion d'insuline, secondaire à la prise alimentaire.

L'avis favorable a été donné pour ce médicament qui a comme indication le traitement du diabète de type 2 en association avec les autres antidiabétiques oraux, principalement la Metformine, les sulfamides et les glitazones, et en l'occurrence, il n'y a plus que la Pioglitazone.

En termes d'efficacité sur le contrôle glycémique, l'efficacité a été bien établie par comparaison à l'Exénatide déjà sur le marché. Ce médicament a la particularité, qui est relativement intéressante dans le diabète, de faire plutôt perdre du poids au patient.

Cela était le premier dossier.

Le deuxième dossier est le Nulojix (Belatacept). Cet immunosuppresseur est un nouveau type pharmacologique et est indiqué dans la prévention du rejet après transplantation rénale, en association avec le traitement corticoïde et l'acide mycophénolique. L'intérêt de ce produit a été de montrer une meilleure conservation de la fonction rénale du greffon chez les patients transplantés rénaux, par rapport à la Ciclosporine. C'est le principal avantage de ce médicament.

Le troisième est la Rotigotine, sous le nom de Leganto, qui est un antiparkinsonien. Ils s'agit d'un médicament agoniste dopaminergique D1, D2, D3, qui est proposé comme indication dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson et dans le traitement du syndrome des jambes sans repos. Dans le Parkinson, il est indiqué soit en monothérapie, soit en association avec la Levodopa.

Le quatrième est un générique du Rivastigmine qui est un anticholinestérase, qui est donc proposé pour le traitement des déficits cognitifs : soit dans la maladie d'Alzheimer, soit dans le Parkinson. Donc, à titre de générique, ce médicament a pu remplir les conditions de qualité et de bioéquivalence par rapport à la Rivastigmine (Exélon) qui est sur le marché.

A côté de ces avis favorables concernant des nouveaux produits, on a un certain nombre d'extensions d'indication. J'insisterai surtout sur une extension extrêmement importante qui est celle du Dabigatran, le Pradaxa, qui est une antithrombine 2. C'est un anticoagulant par voie orale que vous connaissez déjà. Il s'agit d'une extension d'indication dans la fibrillation auriculaire, dans la prévention des complications thromboemboliques de la fibrillation auriculaire.

Ce médicament a déjà une AMM dans la prévention des thromboses, des complications thrombotiques veineuses de la chirurgie orthopédique. Là, c'est l'extension attendue de cet anticoagulant dans la prévention des complications thrombotiques, de la fibrillation auriculaire.

Cette extension est basée sur l'étude Re-Ly qui est une très grande étude, 18 000 patients, versus warfarine et deux doses qui ont été testées.

Finalement, après analyse du dossier, l'indication a été approuvée. On va avoir à notre disposition trois dosages : 75, 110 et 150 milligrammes (mg). La dose standard dans la fibrillation auriculaire est 150 mg deux fois par jour, avec chez les sujets très âgés, une possibilité - c'est libellé de manière assez flexible dans le RCP pour les sujets très âgés, au-delà de 80 ans - on peut utiliser la dose de 110 mg.

Avec des contre-indications qui ont été précisées concernant les transporteurs P-gp, contre-indication avec la Ciclosporine, Itraconazole, Tracolimus et Ketoconazole qui ne va bientôt plus exister.

C'est donc un progrès très important dans le domaine de la fibrillation auriculaire puisqu'on évite le traitement par la warfarine et le contrôle par les INR, avec une possibilité d'avoir un test antithrombine 2 (puisque c'est anti-2) pour l'adaptation des posologies chez les gens qui ont des complications hémorragiques. Ce test a été demandé d'être mis au point par la firme spécifiquement pour le Dabigatran.

Ensuite, nous avons le Golimumab, c'est Simponi. C'est une extension d'indication d'un anti-TNF. Il y a déjà une indication dans la polyarthrite rhumatoïde et dans la spondylarthrite ankylosante. L'extension est dans l'arthrite psoriasique, qui est basée sur des échelles fonctionnelles et une analyse par radiographie de la progression des lésions arthritiques à long terme avec ce traitement. C'est une extension d'indication de cet anti-TNF, classe pharmacologique bien établie.

Il y a eu les débats sur l'Avastin qui est revenu en discussion parce qu'il y avait eu un vote négatif du CHMP initial. Mais la firme est venue argumenter et finalement, il y a eu un vote en faveur de l'indication de

l'Avastin dans le traitement des cancers métastatiques, en association avec la Capacétabine chez les patients qui ne peuvent pas recevoir les autres traitements Taxane et Anthracycline.

Cela a été un compromis pour donner l'indication de l'Avastin dans cette population restreinte : donc, en association avec la Capacétabine, mais chez les patients qui ne peuvent pas recevoir les autres traitements.

Ensuite, nous avons eu la finalisation d'analyses bénéfice/risque des bisphosphonates devant la notion de certaines fractures atypiques fémorales. La finalisation de cette ré-analyse du bénéfice/risque a été que le bénéfice/risque des bisphosphonates reste positif, avec ce rajout dans le RCP de cette mention de possibilité de fractures atypiques fémorales.

Ensuite, nous avons la levée de suspension d'Octagam, puisque vous savez que cette immunoglobuline faisait l'objet d'une suspension à cause de la survenue d'un excès de complications thromboemboliques artérielles avec cette immunoglobuline. Il s'est avéré que ces complications thromboemboliques étaient dues à un excès de pouvoir thrombogène de ces immunoglobulines, qui était dû à une insuffisance de purification de certains facteurs de coagulation : le facteur XI a été identifié comme le facteur causal de ce sur-risque de complications thromboemboliques.

Cette immunoglobuline est fabriquée dans quatre usines en Europe. La firme a proposé une harmonisation de la fabrication de l'Octagam et surtout le rajout d'une colonne spécifique d'épuration du facteur XI. Cette procédure d'amélioration du process de fabrication a été proposée, analysée et un avis favorable a été donné sur cette modification du process de fabrication destinée à mieux épurer l'Octagam du facteur XI de coagulation.

La suspension donc a été levée, ce qui va permettre la réutilisation de cette immunoglobuline.

Concernant la question Baxter et les solutions de dialyse péritonéale, vous savez qu'il y avait eu un problème avec l'usine irlandaise, la seule qui permette l'approvisionnement des liquides de dialyse péritonéale en Europe. C'est un problème puisque cette usine approvisionne à peu près 90 % du marché européen. Il y a eu un problème dans cette usine avec une source identifiée de contamination bactérienne à l'origine de réactions allergiques, sous forme de péritonites aseptiques chez les patients traités par ces liquides de dialyse.

L'usine a dû être fermée et on a demandé à Baxter d'essayer d'identifier l'origine du problème, ce qui n'est pas encore clairement fait : en attente. On a demandé à Baxter de faire le nécessaire pour qu'il y ait des importations possibles à partir des autres sites de fabrication dans le monde, notamment aux USA et ailleurs. Donc là, la variation a consisté à accepter, à vérifier que les conditions de fabrication dans les autres sites étaient favorables, ce qui a donc été acté.

Enfin, je terminerai sur Pandemrix. Vous savez que sur Pandemrix, en Finlande et en Suède, il y a eu unification, chez les enfants, d'épisodes de narcolepsie. En France, nous avons fait une étude attendue, observée, que nous avons communiquée, qui retrouve une même tendance chez l'enfant entre 10 et 15 ans ; mais à partir d'une étude attendue, observée qui n'est pas de même nature que les études épidémiologiques faites en Finlande et en Suède et sur un plus grand nombre de cas de narcolepsie.

La discussion a finalement abouti aux résultats suivants : on va rajouter dans le RCP l'information que les cas de narcolepsie ont été observés en Finlande et en Suède, en attendant des informations complémentaires qui seront fournies par des études épidémiologiques à plus grande échelle en Europe et qu'on attend pour fin juin juillet. Là, on saura si on confirme ou pas ce signal, chez l'enfant notamment. Il est assez curieux que l'on observe ce signal chez l'enfant, mais pas chez l'adulte puisqu'en France, comme partout ailleurs, il n'y a globalement pas d'augmentation du nombre de narcolepsies, mais c'est vraiment focalisé, si signal il y a, il existe chez l'enfant.

M. HEBERT : Sur ce point, premièrement, il faut peut-être rappeler qu'il s'agit d'un vaccin qui n'est plus utilisé en France. Deuxièmement, les cas de narcolepsie rapportés sont tous des cas survenus quelques mois ou plus après administration du vaccin.

A priori, il s'agit d'un phénomène qui, maintenant, est derrière nous par rapport à la vaccination.

M. LECHAT : Ecoutez, je vais répondre à vos questions s'il y en a.

M. VITTECOQ : Des commentaires ? Oui, Jean.

M. DOUCET : Une réaction concernant le Bydureon. C'est la décision européenne, CHMP, certes. Il faut que je rappelle que le groupe DEUG a été et est encore extrêmement réservé vis-à-vis de cette molécule. Quel est l'avantage de cette molécule ? En fait, on l'injecte une seule fois par semaine au lieu de l'injecter une fois par jour ou deux fois par jour comme les autres agonistes du GLP1. C'est le seul avantage, il n'y a pas de nouveauté par rapport à cela.

Deuxièmement, on s'est interrogé sur le fait qu'à partir du moment où on a une molécule qui a une demi-vie extrêmement longue, s'il y a des effets indésirables, il faudra pouvoir les gérer. D'autre part, en ce qui concerne ces effets, on avait questionné l'Europe sur la fréquence des anticorps antiexénatide : à priori sans conséquences d'après ce qu'on nous a dit, mais cela aurait peut-être nécessité d'avoir une analyse sur le plan immunologique. Et là, nous n'étions pas compétents sur le plan immunologique. Nous avons uniquement soulevé les questions.

Il y a 30% à 40% des patients qui développent des anticorps antiexénatide, certains même avec des arthralgies, donc, visiblement, des manifestations systémiques. Cela peut poser question.

Enfin, le fait qu'il y ait des dépôts très fréquents sur les sites d'injection, à la suite des injections, qui persistent durant quand même quelques semaines, voire quelques mois, pose aussi question.

Pour ma part, j'ai été un peu surpris du passage très rapide entre le premier tour et le deuxième tour (je ne sais plus combien de tours il y a eu, de mémoire, deux tours ?) au niveau de l'Europe en ce qui concernait les rapporteurs et co-rapporteurs, puisque les arguments qui avaient été soulevés initialement lors du premier tour (sur lesquels nous étions tout à fait d'accord, notamment les anticorps) ont été relativement vite éliminés.

Je le réprécise. Ce serait une voie à discuter par rapport au message que l'on aurait peut-être à donner au niveau français. L'AMM est l'AMM. C'est européen, d'accord. Mais au niveau français, je pense que nous avons souligné un certain nombre de choses. Je tiens à ce que cela soit signalé. La suite le dira.

M. VITTECOQ : Pour compléter ce que tu as dit : tu as dit un mot en disant qu'on n'était pas compétent. Si, au contraire, on est très compétent. C'est parce que, justement, vous êtes très compétents que vous avez fait cette remarque-là.

M. DOUCET : On est compétent sur le plan du diabète, mais pas en ce qui concerne l'immuno. Je prends un exemple : j'ai téléphoné à des collègues immunologistes qui m'ont dit « attention, s'il y a effectivement des réactions articulaires, il y a peut-être un passage systémique, il y a peut-être des complexes immuns, etc. »

Je ne suis pas spécialiste d'immunologie, je ne suis pas compétent en immunologie, loin de là. C'est pour cela que je disais que nous n'étions pas compétents sur ce domaine. Nous avons uniquement posé des questions, notamment pour qu'il y ait une analyse qui soit faite, non pas par des diabétologues uniquement, mais peut-être par des immunologistes.

J'espère donc que cette analyse a été menée au niveau européen, mais je reste, encore une fois, beaucoup sur la réserve en ce qui concerne cette molécule pour laquelle on a l'impression que les points importants ont été relativement vite réglés ; points que nous avons soulignés à la suite du premier tour, tout comme il est rapporté au co-rapporteur.

M. VITTECOQ : Je donne la parole à Catherine qui a envie de dire quelque chose.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, je crois que ce sont des précisions importantes pour signaler la position française et l'expertise du groupe DEUG.

La réponse que nous avons adressée à l'Europe a été écrite dans ce sens-là. En particulier, nous avons demandé (même si le vote de l'Europe est un vote donc, de ce fait, c'est plutôt dans un sens favorable) que soient renforcés en particulier le plan de gestion de risques et le suivi immunologique de ces patients puisque sur la base des études cliniques, des études en vue de l'enregistrement, nous n'avons pas de recul suffisant en tout cas sur l'immunogénicité.

Ce qui nous avait alertés était que dans les données d'efficacité, il y avait un certain nombre de patients pour lesquels le taux d'anticorps était relativement élevé, avec un impact sur l'hémoglobine glyquée. Cette antigénicité (c'est cela qui nous avait interpellés) a-t-elle un effet sur l'efficacité du produit ? C'était une des questions que nous avons posées à l'Europe.

Donc, cela a été relayé. Je n'ai pas vu les documents, puisque ça date du dernier CHMP, qui sont issus avec les listes de questions ou les compléments pour le plan de gestion de risques. Clairement, la France a été moteur et a demandé qu'entre autres, cette surveillance immunologique soit renforcée dans le plan de gestion de risques.

M. PRUGNAUD : Je m'associe tout à fait à ce que dit Jean et à ce que dit Catherine parce qu'on est avec un produit pour lequel, on sait que l'homologie de la séquence du médicament, de la molécule qui a été

exprimée et fabriquée, est seulement de 60 % par rapport à la protéine humaine. Si on a les anticorps, on n'est pas surpris d'en avoir, compte tenu de cette posologie qui n'est pas très bonne. C'est un point à surveiller.

Deuxième point : il faut absolument vérifier l'aspect neutralisant de ces anticorps. Je crois que les techniques sont suffisamment diversifiées à l'heure actuelle pour justement avoir un doute et, en fonction de ce qui est fait, on ne sait pas trop où on va. Peut-être que par rapport au produit qui sera un produit avec effet retard... Philippe, c'est quoi ? C'est un PEG, c'est une pégylation ou pas ? Je ne me souviens plus du tout de la substance active, ce que c'est.

Si c'est une pégylation, ça donne une meilleure solubilité de la protéine. Effectivement, là peut-être, on aurait un peu moins de risques par rapport à l'immunogénicité. Si ce n'est pas une pégylation, si c'est obtenu par rapport à un autre système, je crois qu'il faut quand même surveiller cela de très près. Je m'associe tout à fait au fait que, une fois qu'on a injecté et compte tenu de ce délai, cela peut poser problème. C'est un véritable point à surveiller pour ce type de problème.

Je voulais intervenir aussi sur le problème des immunoglobulines. Je trouve que le problème de l'Octagam... On en a redonné, ce n'est absolument pas choquant.

Un commentaire et puis une question.

Le commentaire est qu'Octagam nous avait présenté l'harmonisation sur les quatre sites en Europe de ses fabrications. On s'aperçoit finalement que quand on veut faire une harmonisation de fabrication dans des sites européens, ce n'est pas aussi simple que ça. On peut avoir une très belle... En disant : on applique à tous le même procédé de fabrication. Finalement, en fonction des installations où ça se passe, ce n'est pas aussi simple. C'est ce qui s'est passé, c'est-à-dire qu'il y avait quand même des petites différences dans l'application du soi-disant même procédé de fabrication.

C'est très bien qu'ils aient trouvé que la présence de facteur XI activé était à la source des ennuis qu'on a vus. La question qui se pose par rapport à cela justement est : qu'en est-il pour les autres immunoglobulines qui sont sur le marché ? Est-ce qu'elles ont le même niveau de sécurité ? Parce qu'il n'y avait pas de vérification systématique par rapport à ce taux de facteur XI activé.

On a eu des informations scientifiques à chaque fois qu'on a donné des autorisations et qu'on a donné un avis favorable sur la partie qualité du dossier. Mais c'était sur des informations scientifiques qui avaient lieu sur des lots donnés de validation. Ce qui ne veut pas dire qu'en fabrication courante, tout venant, on se retrouve avec quelque chose où... On sait très bien que dans les procédés de fabrication pour les produits biologiques, il peut y avoir, non pas des dérives du procédé de fabrication, mais des adaptations du procédé de fabrication parce qu'il y a une variabilité que l'on connaît.

Je pense que là, notre réflexion (tout du moins la réflexion au niveau de notre groupe du GTBB) est de se dire : est-ce qu'il n'y aurait pas lieu, sur l'ensemble des autres immunoglobulines qui ont une AMM européenne et une AMM naturellement en France, avec une commercialisation en France, d'aller voir un peu ce qui se passe par rapport à la présence ou non d'un facteur XI activé ?

A l'heure actuelle, on a un problème avec une immunoglobuline sous-cutanée. Je crois qu'il faut absolument qu'on s'interroge par rapport à cette situation.

M. VITTECOQ : Philippe, tu veux commenter ?

M. LECHAT : Un test a été mis au point par la firme, qui est le test de génération de thrombines, et validé pour la détection du pouvoir thrombogène de ces immunoglobulines. En fait, il mesure la formation, la vitesse et la quantité de thrombines formées.

On a pu, d'une part, mettre au point ici à la DLC le test comme dans certaines autres agences, notamment à la FDA, en Allemagne et en Angleterre. On a pu, d'une part, déterminer et se mettre d'accord avec la firme sur les seuils d'acceptation de la quantité et du délai de formation pour exclure les lots thrombogènes. On a donc eu la possibilité de comparer avec les autres lots d'autres d'immunoglobulines qu'on avait en stock dans le cadre du contrôle des lots, ce qui nous a permis d'avoir une vision assez large du problème.

On a pu balayer assez large. Il se trouvait, effectivement, qu'il y avait vraiment un problème spécifique pour Octagam. Ce test fait partie maintenant des critères de libération des lots.

M. PRUGNAUD : D'Octagam ?

M. LECHAT : D'Octagam, pas des autres.

M. PRUGNAUD : Ma réflexion est qu'il va falloir qu'on intervienne - on va le faire - au niveau des monographies sur les immunoglobulines et qu'on se pose véritablement la question par rapport aux

monographies de la pharmacopée européenne, s'il ne faut pas introduire un tel test. Quel test ? Après, il y a une étude collaborative à mener au niveau de l'Europe pour savoir quel sera le meilleur test et quel test on prendra.

On a eu les informations par la direction des laboratoires de contrôle, la DLC, qu'ils avaient l'ensemble de ces tests. Ils n'utilisaient pas tout à fait le même test que le test d'Octagam. Il se pose un vrai problème de référence, de produit de référence et de croisement par rapport à ces dosages de facteurs XI activés.

Je crois qu'il y a besoin d'une harmonisation européenne, et après d'établir, pourquoi pas, une action au niveau de la pharmacopée européenne. Cela me semble être quand même un des points importants.

D'autre part, Philippe, au nom de l'agence et de la communication que l'agence est amenée à faire (la Direction des laboratoires et des contrôles qui a énormément travaillé sur ce problème qui a beaucoup participé à tester aussi les autres immunoglobulines) est-ce qu'il n'y aurait pas eu lieu d'avoir, peut-être, une information ? Sous quelle forme ? Je n'en sais rien. Est-ce qu'il n'y a pas lieu de réfléchir sur ce genre de situation ?

M. LECHAT : Tu veux dire une information sous quelle forme ? Oui, bien sûr, la réponse est oui.

M. PRUGNAUD : Cela peut être, je ne sais pas, une publication éventuellement, une information sur le fait que l'AFSSAPS est tout à fait attentive à ce qui se passe sur ce type de produit ; qu'à partir justement d'un problème qui est arrivé, l'AFSSAPS a fait extrêmement attention aussi aux autres produits qui sont présents sur le marché, car ces autres produits sont susceptibles aussi d'avoir le même type d'inconvénient.

M. LECHAT : Ecoute, on peut y réfléchir.

M. PRUGNAUD : C'est une simple remarque.

M. LECHAT : Dans le même cadre, on pourrait éventuellement faire une présentation un peu plus complète sur ce qu'on a fait sur Octagam parce que c'est assez exemplaire. Une collaboration DLC, inspection, évaluation, parce que les inspecteurs sont allés avec les évaluateurs sur les deux sites français et autrichiens et cela a été extrêmement productif (avec les Allemands aussi). C'était une opération franco-allemande puisque les Allemands ont été rapporteurs. Nous étions co-rapporteur de ce référent.

Cela a été très bien reconnu et très apprécié, cette collaboration, évaluation, inspection et contrôle. C'est un exemple d'illustration de travail d'équipe abouti.

On pourra effectivement faire un point lors d'une prochaine commission, en plus d'une communication.

J'en profite puisque Dominique MARININCHI nous avait suggéré de faire en commission d'AMM un débat sur les antidiabétiques. Effectivement, sur tous les antidiabétiques oraux, vu le sujet Pioglitazone, vu ce sujet exénatide, on pourra faire une séance spéciale, un point sur les antidiabétiques oraux. Je vous rappelle qu'avec l'exénatide, se pose le problème de cancer de la thyroïde potentiel montré par les signaux de cancer avec les antidiabétiques. Peut-être qu'on peut attendre la fin du débat sur la Pioglitazone et le faire en juillet ou en septembre, un grand exposé, un grand débat sur le traitement du diabète.

M. VITTECOQ : S'il n'y a pas d'autre point, je voudrais revenir sur le débat qu'on a eu sur l'antidiabétique France Europe. C'est pour faire un peu de pédagogie avec nos amis libanais qui ont peut-être du mal à comprendre pourquoi la France a une attitude et l'Europe en a une autre.

La France n'a pas une hostilité à 100 %, mais une attitude de prudence. C'est un peu comme cela que je l'ai perçu. Peut-être plus. Ceci étant, il y a un jeu européen qui fait que de toute façon, au bout d'un moment, il y a un vote et on est obligé de se plier au vote.

A ce moment, quels sont les leviers qu'on peut avoir pour pouvoir réagir ? Il y en a deux. C'est ce qu'a évoqué Catherine REY QUINO. C'est le plan de gestion de risques.

J'imagine que vous avez vu la nature du plan de gestion de risques, puisqu'au stade de la décision prise, le plan de gestion de risques est fait. S'il ne vous satisfait pas, on peut, à ce moment, faire un plan de gestion de risques national, c'est-à-dire l'étoffer un petit peu plus, si vous le trouvez imparfait. A mon avis, c'est un sujet qu'il faut voir en discussion générale pour qu'on revoie le problème.

L'autre moyen de limiter les dégâts potentiels, ce sont les conditions de prescription et de délivrance.

Donc, réfléchissez-y dès maintenant parce que ça va revenir à nouveau vers nous au moment de la mise en place de l'AMM. S'il y a des doutes ou des inquiétudes qui persistent, c'est au niveau des conditions de prescription et de délivrance qu'il faut agir.

M. DOUCET : Je pense que justement cela fait partie des sujets qu'on aborde en groupe de travail et qui ne passent pas, avant l'Europe, en commission. Maintenant, on est dans cette situation où c'est passé à l'Europe.

Sans vouloir m'avancer de trop, je pense que si cela avait été une AMM uniquement française, elle n'aurait peut-être pas forcément été accordée. Nous étions plus que réservés.

Après, les avis divergeaient, mais surtout sur l'absence... Ce n'est pas non seulement sur la molécule, mais sur la méthodologie utilisée, je pense que... Je le dis : je n'ai pas de preuve. Je ne sais pas ce qui s'est passé au CHMP de façon précise, mais je ne sais pas s'il y a eu un questionnement des experts en immuno ou autre sur ce genre de sujet.

C'est pour cela que notre avis est resté très réservé.

M. VITTECOQ : Peut-être qu'on peut commenter plus ou pas. Non ? Je pense qu'on arrête là. Cela va revenir de toute façon. A mon avis, soyez vigilants sur le plan de gestion de risques. Mon message c'est ça : soyez vigilants sur le plan de gestion de risques et deuxièmement, on en rediscute sur les conditions de prescription et de délivrance.

M. LECHAT : Sur les anticorps, il faudrait regarder, mais par rapport à Byetta, tu as le même problème.

M. DOUCET : C'est-à-dire que, si tu veux, oui, puisque Byetta en donne. Sauf que là, on se trouve avec un produit de plus longue durée d'action.

D'abord, je me demande : les anticorps étaient aussi fréquents, même plus fréquents qu'avec le Byetta. Le Byetta, je rappelle, c'est deux injections par jour. C'est l'exénatide. Les anticorps étaient un peu plus fréquents. D'autre part, on se pose toujours la question de la durée d'action quand on constate que les patients, semble-t-il, ont des marques. On arrive à retrouver des sites d'injection au fur et à mesure. Heureusement que ce n'est pas tous les jours. Moi, qui suis uniquement clinicien, qui suis diabéto, mais qui ne suis pas immuno, je me pose des questions par rapport à ce genre de réaction.

J'avoue qu'il sera intéressant d'aborder ce type de sujet en commission d'AMM, même si c'est directement l'Europe, dans la mesure où on se pose des questions, qui finalement ne sont pas des questions de groupe, mais qui sont des questions interdisciplinaires, multidisciplinaires et pour lesquelles on n'a pas la même méthodologie.

Je reste perplexe en ce qui concerne le mode de validation de l'Europe pour ce produit-là, qui me semble assez rapide.

M. VITTECOQ : Catherine et puis on arrête là-dessus.

Evaluateur de l'Afssaps : Je pense qu'il faut revenir au raisonnement : l'Europe réfléchit en termes de bénéfice/risque. C'est vrai que dans le cadre de cette pathologie, diabète de type 2, une injection par semaine au lieu de deux par jour, c'est une avancée en termes de bénéfice, d'utilisation pour le patient.

L'Europe a considéré cela également dans le package des avantages et des inconvénients.

Je crois qu'à ce stade, nous avons émis un avis sur les anticorps. Les données sont ce qu'elles sont. Pour nous, elles sont considérées comme intéressantes, pas préoccupantes, mais néanmoins devant faire l'objet d'un suivi.

L'Europe a voté un bénéfice/risque favorable dans ces conditions avec les données que nous avons. Cela nécessite à notre avis un suivi un peu plus sérieux compte tenu de ce que nous avons vu, de ce que nous avons évoqué sur les anticorps.

Après, le suivi va être ce qu'il est. Il faut quand même cette molécule, dans la perspective et dans le cadre de son évaluation et surtout après de sa prescription, soit réservée à une cible de patients qui est suivie par des spécialistes en diabétologie. Il est évident que chez des patients qui ont déjà des taux d'anticorps ou qui ont des spécificités, des pathologies précises, peut-être qu'on évitera cette molécule. Donc, il faut quand même voir que cette molécule va être prescrite par des spécialistes.

C'est dans ce sens de bénéfice/risque qu'on a raisonné également.

M. DOUCET : Les anticorps ne sont pas dosables en pratique courante, c'est-à-dire qu'en fait, les gens vont se balader avec leurs anticorps. On va deviner qu'il y en a peut-être qui n'en ont pas. On n'a pas à priori de retentissement sur l'HbA1c à leurs dépens, effectivement. Cela va rester dans le flou.

C'est-à-dire qu'à ma connaissance, il n'y a pas d'étude à ce jour du laboratoire pour creuser cette notion.

M. VITTECOQ : C'est pour cela que j'insistais. On ne va pas trop alourdir le débat.

M. DOUCET : Sans alourdir le débat, je suis très réservé en ce qui concerne les PGR, même européens, dans la mesure où une fois que la molécule est mise sur le marché, après...

M. VITTECOQ : Les PGR sont suivis, mais si le PGR ne nous satisfait pas... C'était ça le message que je voulais dire : si le PGR au niveau européen ne nous satisfait pas, on a la possibilité d'exiger ce qu'on a envie de faire, éventuellement même un observatoire.

Tu l'as dit effectivement, c'est ce que je disais aussi : limiter les conditions de prescription et de délivrance à des populations particulières.

Je pense qu'on ne va peut-être pas insister trop sur le retour du CHMP parce qu'on a fait le tour.

Juste encore un point ~~quand même~~. A entendre l'inventaire, il y a un médicament en plus dans le syndrome des jambes sans repos, qui est donc un syndrome qui est assez rare, Jean-François le rappelait, c'est à peu près 5 000 personnes.

Je serais intéressé quand même de savoir l'évolution du marché de ces médicaments parce que je ne suis pas sûr que ce ne sera utilisé que dans cette indication-là. On parle beaucoup du hors AMM à l'heure actuelle, dans les Assises du Médicament.

L'indication, c'est le syndrome des jambes sans repos et le parkinson aussi. S'il y a aussi « et le parkinson », le marché est plus grand. Je me méfie toujours de ces petites niches où il y a beaucoup de médicaments qui se précipitent.

Bien, on passe au point suivant. Les référentiels de bon usage hors AMM.

- **Proposition d'adoption de référentiels de bon usage hors AMM**

Evaluateur de l'Afssaps : Je vais vous présenter l'actualisation de deux référentiels de bon usage en cancérologie.

Je rappelle que les référentiels de bon usage définissent les situations d'AMM, les situations acceptables et les situations non acceptables pour des produits qui sont facturés en sus du GHS à l'hôpital.

En ce qui concerne les produits anticancéreux, l'INCa prend la main en premier pour identifier les situations hors AMM qui seraient acceptables ou non acceptables. Après, sur la proposition de l'INCa, on passe au groupe de travail anticancéreux de l'AFSSAPS, puis au comité de qualification de l'AFSSAPS. Enfin, je présente les référentiels à la commission d'AMM qui peut y apporter des objections. Comme ce n'est pas de l'AMM, évidemment, elle ne donne pas son avis favorable ou défavorable, mais elle est informée de ce qui se passe dans le hors AMM et elle peut y apporter des objections.

Je vous présente le référentiel de bon usage des cancers hématologiques chez l'adulte. En fait, par rapport à l'année dernière, aucune nouvelle situation hors AMM acceptable ou non acceptable n'a été identifiée.

Deux protocoles thérapeutiques temporaires qui correspondent à des situations acceptables ont été supprimés : un pour Mabcampath et un pour Mabthera puisqu'en fait, cela correspond à des situations qui ne sont plus des situations de prescription. Donc, ils ont été supprimés.

M. VITTECOQ : Tu dis qu'elles ne le sont plus. Ça veut dire quoi ?

Evaluateur de l'Afssaps : En fait, les deux situations étaient des situations en deuxième ligne et en rechute. Ces deux produits ne sont plus utilisés en deuxième ligne ou en rechute. On a dit que ce n'était pas la peine de les encadrer puisque ce n'était plus du tout utilisé.

Il y a donc un produit qui est sorti de la liste des produits chers qui font l'objet des référentiels de bon usage, donc du coup, qui est sorti de ce référentiel. C'est le Gemzar et un nouveau produit qui a été inscrit sur la liste, Levact, qui a une situation d'AMM en hématologie.

Pour vous montrer que la liste des produits chers bouge : il y en a qui sortent et il y en a qui rentrent.

La diapositive suivante : je voulais faire un récapitulatif quantitatif parce que je ne vais pas vous redire toutes les spécialités qui font l'objet de prescriptions en cancéro-hématologie. Il y en a une vingtaine. Il y a 35 indications d'AMM en hématologie pour ces 20 produits. Il y a deux PTT qui ont déjà été accordés. Je ne vais pas vous les re-décrire, mais je vais juste vous les citer. Un protocole thérapeutique pour Bulsivex est utilisé en traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. C'est très proche déjà de la situation d'AMM.

Le deuxième protocole thérapeutique avait été octroyé pour Mabthera dans le lymphome non-hodgkinien diffus à grandes cellules B CD 20+. Je vous rappelle que Mabthera a aussi une indication dans le lymphome non-hodgkinien. Donc, c'était assez proche aussi des situations de l'AMM.

Dans ce référentiel, ces deux protocoles thérapeutiques correspondent à deux situations hors AMM acceptables. Aucune situation non acceptable n'avait été identifiée.

Pour information, cela ne fait pas partie des référentiels de bon usage, mais on a vu 30 situations hors AMM qui pouvaient porter à prescription, mais pour lesquels l'insuffisance de données ne nous a pas permis d'évaluer le bénéfice/risque. Vous voyez, sur 30 situations, il y en a deux qui ont amené à des protocoles thérapeutiques temporaires ; pour vous dire qu'on est quand même très restrictif dans ce qu'on accorde en dehors de l'AMM.

M. VITTECOQ : Nous avons pris note.

Evaluateur de l'Afssaps : Je vous présente l'actualisation du protocole du référentiel de bon usage en gynécologie.

C'est pareil par rapport à l'année dernière. Aucune nouvelle situation hors AMM n'a mené à un protocole thérapeutique temporaire ou n'a été identifiée comme une situation non acceptable.

Deux produits qui avaient des indications en gynécologie, Campto et Gemzar, sont sortis des référentiels. Un nouveau produit a été inscrit : Yondélis, qui est pris en charge juste pour son indication justement dans le cancer de l'ovaire.

J'ai fait un récapitulatif de ce qu'on a dans ce référentiel de bon usage en gynécologie. 4 produits ont l'AMM et 2 produits se retrouvent dans les situations non acceptables.

Des prescriptions, retrouvées dans la littérature, peuvent possiblement être faites, mais il y a une insuffisance de données pour que nous arrivions à les qualifier en situations acceptables.

Donc, quatre produits qui ont des indications d'AMM en gynécologie, deux situations non acceptables ont été identifiées que je vous avais déjà présentées. Juste pour rappel : Caelyx et les cancers gynécologiques en association aux taxanes et Erbitux qui n'a pas d'indication d'AMM en gynécologie, mais une situation non acceptable dans le cancer du col de l'utérus.

Aussi, 22 situations hors AMM ont été identifiées dans la littérature et n'ont pas amené à un protocole thérapeutique temporaire pour insuffisance de données.

M. VITTECOQ : Des commentaires particuliers ?

Je perçois bien l'équilibre qu'il y a entre les groupes de travail, le groupe oncologie et l'INCa, mais en pratique au niveau des sites hospitaliers, des centres anticancéreux, à l'assistance publique, tout ça marche bien finalement ?

M. BERGMANN : Ça ne marche pas mal. Je trouve que, entre ce qui a été fait à la COMEDIM, JP (juste prescription » et l'INCa, ça ne marche pas mal. On a toujours du retard, mais c'est parce que les informations, le temps qu'elles arrivent, qu'elles soient analysées et que le circuit se fasse.

Je suis plutôt content du travail technique. Je suis plus déçu de l'application au niveau des prescripteurs puisqu'on n'a toujours pas, malgré ces classifications, de moyens de communication et de moyens de contrôle des prescripteurs au bout de la chaîne. Il y en a encore beaucoup qui font comme ils veulent.

On peut dire ça Nathalie ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je ne sais pas.

M. PRUGNAUD : Je ne suis pas tout à fait d'accord parce que je suis quand même dans un centre où il y a de la cancérologie, 24 à 25 % d'activités cancérologiques, certes dans des domaines assez spécialisés.

On a des RCP, des réunions. On travaille sur protocole, pratiquement uniquement sur protocole, surtout en hématologie d'ailleurs et aussi en oncologie.

Tous les protocoles sont discutés avant d'être intégrés dans la vérification qui est faite parce qu'on a une préparation complètement centralisée. Je crois que ça a beaucoup progressé dans les discussions que l'on a avec les médecins et avec les prescripteurs sur ces indications qui sont hors AMM. Surtout en hématologie, j'ai connu les deux périodes. J'ai connu avant les RCP et avant la mise en place de ces protocoles et de la centralisation. Là effectivement, on avait pratiquement une ordonnance qui sortait tous les jours. Maintenant, ça a été très normalisé.

Je crois, Jean-François, qu'il y a eu quand même un très gros progrès qui a été fait.

M. BERGMANN : Quand on regarde les groupes 4 AP-HP, on est passé glorieusement de 12 à 11 %.

M. VITTECOQ : La question est de savoir si l'AP-HP était différente des centres anticancéreux.

Mme BONGRAND : Je voulais confirmer ce que vient de dire Jean-Louis. Ça marche assez bien – je parle de Marseille, de l'ARS et l'OMEDIT. Pour 2010, nous avons un petit décalage avec les justificatifs hors AMM hors PTT. Il a fallu retrouver toutes ces données. Du coup, on s'efforce d'en mieux cadrer ces prescriptions depuis janvier 2011.

Ça marche très bien. Les cliniciens ont bien compris l'intérêt d'un suivi de la prescription de ces molécules

Certes, ce n'est que pour les médicaments de « la liste des molécules onéreuses ». On ne va pas revenir sur ce débat, mais c'est vrai que là, on a vu vraiment l'évolution à travers ce contrat de bon usage. C'est bien passé dans les mœurs. C'est bien suivi.

Dès que les recommandations arrivent, elles sont diffusées partout. D'ailleurs, l'ARS veille à ce que ce qu'elles soient diffusées. Ils voient les nombres de diffusions qui sont faites et les comparent aux diffusions qui sortent au niveau national. Ils nous avaient demandé des preuves que nous les avons bien diffusées au niveau de notre CHU.

Je ne sais pas comment ça se passe ailleurs ?

M. RICHE : Je crois que la situation est différente un petit peu suivant les régions, en fonction de la vitesse à laquelle se sont installés les OMEDIT. C'est sûr qu'en région parisienne, c'est d'abord plus lourd parce que c'est une énorme région.

C'est vrai qu'en Bretagne, Pays de Loire, c'est quelque chose qui fonctionne très bien puisqu'on n'a aucune situation non acceptable. On a un pourcentage de situations non justifiées infime de l'ordre du pourcent. En justification, même chose, très peu de situations justifiées. On est vraiment dans le cadrage.

Je crois que la problématique - et notre Directeur nous a apporté un petit peu une solution là-dessus – c'est les médicaments qui sortent de cette liste. C'est une vraie question. Je crois que le Directeur, dans une de ses interventions, sans trahir ce qu'il a dit dans la réunion des présidents, nous a dit qu'on allait s'intéresser particulièrement à la prescription hors AMM et qu'il fallait réfléchir à comment suivre ces produits qui sortent de la liste afin que lorsqu'il y a des situations non acceptables, des PTT, tout cela reste cohérent.

Je pense que la démarche qui existe est bonne. Maintenant, on a à imaginer le suivi de la suite quand les produits sortent, mais pour le moment, ça fonctionne bien.

M. DOUCET : Oui, effectivement, il y a relai pris par les OMEDIT. Donc l'information diffuse au niveau de tous les centres hospitaliers, toutes les cliniques ou les centres privés.

Mais j'ajouterai aussi autre chose en ce qui concerne les groupes 4 : il y a des contrôles qui vont être menés par les caisses. En l'occurrence, dans un groupe 4, lors d'une prescription de groupe 4, si une prescription ne s'accompagne pas (pour un médicament oncologique) d'un RCP et d'une justification par mauvaise tolérance des traitements de première ou deuxième ligne ou impossibilité de les donner (donc d'une justification du prescripteur écrite au moment de la prescription) les établissements sont susceptibles d'avoir à rembourser en quelque sorte, à prendre en charge.

Donc, cela stimule quand même beaucoup le prescripteur pour arriver à une utilisation beaucoup plus rationnelle. Et même si on est dans des groupes 4, ce qui peut se justifier dans des situations non prévues, le fait que le prescripteur le justifie à l'aide d'une bibliographie, il y a une amélioration assez considérable de la qualité de la prescription. C'est suivi.

M. VITTECOQ : Je vais parler encore une fois un peu de pédagogie avec nos amis libanais qui assistent au débat. C'est vrai que ce que vous observez là, c'est quelque chose de tout à fait original et assez spécifiquement français. Ce qu'on vient de faire là, c'est labelliser une utilisation hors AMM de médicaments, certes, initialement la ligne de partage était extrêmement coûteux et pour lesquels les risques, puisque ce sont les anticancéreux, sont très importants.

Quand on a mis sur pied ce système il y a quelques années, on avait quelques inquiétudes de savoir si on arriverait à le domestiquer. Là ce que j'entends, c'est que finalement aujourd'hui, ça clarifie clairement les choses et qu'il n'y a pas ou vraiment très peu d'excès et le système m'a l'air d'être sous contrôle.

L'intérêt, bien entendu, est que des patients puissent bénéficier de traitements avant la labellisation dans le cadre de l'AMM ; ce que l'on a vu sur un certain nombre de produits. Il faudrait que bien entendu tous, si possible, aillent vers l'AMM. Donc, c'est une situation transitoire.

On va peut-être passer au point suivant s'il n'y a pas d'autres commentaires.

▪ **Demande de renouvellement d'ATU de cohorte de Neodex 40 mg, comprimé sécable**

M. VITTECOQ : C'est une demande de renouvellement d'ATU de cohorte. Ce n'est pas la demande, c'est le suivi de l'ATU de cohorte.

Evaluateur de l'Afssaps : L'ATU de cohorte a été octroyée il y a un an, les ATU de cohorte peuvent être renouvelées au bout d'un an. Il s'agit de la seule spécialité par voie orale de dexaméthasone forte dose. Le titulaire est le laboratoire CTRS.

Pour vous rappeler un peu le contexte de cette ATU de cohorte, la dexaméthasone forte dose par voie orale est utilisée très largement en hématologie depuis très longtemps dans de nombreux protocoles de traitement. Elle est aussi recommandée en association notamment dans l'AMM de Revlimid.

Cependant, il n'y a aucune spécialité de dexaméthasone forte dose enregistrée ni en France, ni en Europe, ni à l'international. Donc, les patients étaient traités jusqu'à l'année dernière par des préparations, qu'elles soient magistrales ou hospitalières, notamment par la préparation hospitalière de l'AP-HP, voire en utilisant la forme injectable par voie orale.

En avril 2010, le laboratoire NEODEX a demandé et a obtenu une ATU de cohorte pour cette spécialité dans les indications « myélomes multiples », « lymphomes » et « leucémie aiguë lymphoblastique ».

Dans le même temps, un mois plus tard, le produit était désigné médicament orphelin. L'AMM centralisée sera déposée prochainement.

Cette ATU de cohorte, liée à un protocole d'utilisation thérapeutique, a permis de recueillir un certain nombre de données. Un premier rapport de synthèse sur les six premiers mois d'utilisation a été fourni. Il a montré (ce qui était assez attendu) qu'un peu moins de 1 800 patients ont été traités, avec une forte majorité de myélome multiple puisque 85 % des patients étaient atteints de myélomes. Pour le reste, il s'agissait de lymphomes non-hodgkiniens et quelques leucémies aiguës lymphoblastiques, pour les 15% restants.

Bien évidemment, pour ces six premiers mois, la majorité des patients étaient inclus dans cette ATU de cohorte pour des poursuites de traitement.

Dans le cadre de l'expérience et du retour d'information, comme pour toute ATU, il y a un CRPV qui suit le produit à l'échelle nationale. Il s'agit du CRPV Reims.

Pour les six premiers mois, il n'y a eu aucun effet indésirable attendu notifié. Un seul effet indésirable grave inattendu a été notifié: une toxidermie érythémateuse desquamative qui, au fur et à mesure de l'exploration de cas, a montré qu'en fait la dexaméthasone n'était pas imputable.

Cependant, après la clôture de ce rapport, il y a eu un deuxième cas. L'analyse de ce deuxième cas n'est pas encore terminée.

Aujourd'hui, les conclusions du CRPV sont que le rapport bénéfice/risque reste positif pour cette spécialité. La question posée est de savoir s'il faut modifier le RCP et rajouter ce cas de toxidermie ; l'idée étant plutôt d'attendre le deuxième rapport de synthèse qui doit arriver le mois prochain pour voir ce que ça va donner le deuxième cas et éventuellement, à ce moment-là, rajouter cette mention dans le RCP.

M. VITTECOQ : Il paraît assez logique d'attendre le deuxième cas. J'ai deux questions. Le calendrier, c'est quoi en fait ? Le calendrier de l'AMM.

Evaluateur de l'Afssaps : Le dépôt d'AMM est prévu en 2011.

M. VITTECOQ : C'est une centralisée.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est un médicament orphelin, c'est donc une centralisée.

Il faut quand même noter que le dépôt devrait être dans le traitement du myélome. .

M. VITTECOQ : C'est la non-prise en compte du reste des indications.

Ma deuxième question était sur les indications. Si on revient sur la diapositive d'après : les petits points, j'ai compté que ça fait 6,5 ou 6%. Quelles sont les autres?

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a quelques Hodgkin et il y a une petite part d'autres indications, mais c'est vraiment à la marge : leucémies. Il faut savoir qu'au départ, le labo a inclus certains patients dans l'ATU de cohorte qui n'étaient pas strictement dans l'indication. Par exemple Il y a eu quelques cas de purpura thrombopénie idiopathique.

M. VITTECOQ : Ce n'est pas du côté de l'agence. C'est du côté du laboratoire ?

Evaluateur de l'Afssaps : On leur en fait la remarquer et maintenant, ces demandes-là arrivent en ATU nominative. Mais c'est à la marge : on a dû avoir sept patients traités pour un PTI, ceci qui fait partie des protocoles de traitement classiquement utilisés.

M. VITTECOQ : Un autre élément de discussion : je pense à cela par rapport à certaines discussions qu'on a aux Assises du Médicament à l'heure actuelle parce qu'il y a une grande réflexion en général sur l'intérêt de ces ATU. C'est aussi un observatoire de la vraie vie en amont de l'AMM. C'est la vie préconception. Les débordements qu'on peut avoir en amont, dans le cadre de l'ATU, sont des débordements qu'on peut voir plus largement en aval de l'AMM. C'est pour cela qu'il est très important d'y être très attentif.

Evaluateur de l'Afssaps : Je ne suis pas sûre qu'on puisse appeler cela des débordements.

M. VITTECOQ : Le purpura thrombopénique me paraît être un débordement.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, ça fait partie de certains protocoles de traitement.

M. VITTECOQ : A ces doses-là ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui.

M. VITTECOQ : D'accord.

Evaluateur de l'Afssaps : Il faut aussi remarquer que c'est un comprimé sécable. Cela permet de traiter à 20 mg par jour.

M. PRUGNAUD : Mon inquiétude est : si le dossier d'AMM centralisée est déposé dans les myélomes, que se passera-t-il pour les autres indications ? Elles risquent de se retrouver hors AMM.

Il y a encore certains centres où on n'utilise pas le produit fabriqué industriellement et on se permet encore de faire quelques préparations hospitalières ou de donner du produit injectable, ce qui est encore pire. Ce n'est pas tellement un problème de tolérance. Utiliser un produit injectable pour lequel ça n'a pas été fait alors qu'on dispose d'un comprimé, c'est quand même tout à fait regrettable.

Je crois qu'il y a une véritable éducation à avoir quand on a des produits qui sortent comme ça, surtout dans des prescriptions qui sont quand même bien suivies et pour des maladies orphelines,...

Evaluateur de l'Afssaps : Juste pour renchérir sur ce que vous dites, effectivement, on sait aujourd'hui qu'il y a toujours des hôpitaux qui ne veulent pas utiliser cette spécialité pour des problèmes que je me garderais bien de préciser.

M. PRUGNAUD : Il faut le dire, de prix.

Mme BONGRAND : De prix.

M. PRUGNAUD : Ils pensent faire des économies en...

Mme BONGRAND : De prix, il faut le dire.

M. DIQUET : Une question. Il n'y a pas eu d'effet attendu notifié. Ça veut dire qu'il n'y a pas eu d'effet attendu ? Ou tout le monde les connaît tellement par cœur qu'il n'y a pas eu une notification ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je serai tentée de penser que les effets indésirables attendus ne sont pas notifiés. La seule chose que je puisse constater est qu'en suivant le produit, et en insistant pour que les prescripteurs notifient, personne n'a notifié d'effet indésirable attendu avec la dexaméthasone au cours des six premiers mois d'utilisation.

M. VITTECOQ : Depuis le début, on savait que cette ATU était particulière parce qu'évidemment le produit est connu. L'intérêt est que ça diminue le nombre de comprimés de dexaméthasone à prendre et que l'industriel, bien entendu, joue sa carte puisqu'il demande un prix qui est important.

J'inciterai la direction générale à avoir peut-être une discussion avec le laboratoire parce qu'on voit qu'on prend la porte du médicament orphelin et donc, on va vers une indication très limitée alors qu'on sait pertinemment que cela ne couvre pas tous les besoins. Je trouve que c'est un peu jouer sur différents tableaux.

Je n'en dirais pas plus, mais je pense que c'est fondamental à mon avis. Dans notre rôle d'expert proche des malades, pour rendre service aux malades, on est obligé de dire oui. Finalement, le système est assez contrôlé, à part le purpura thrombopénique dont tu dis que c'est acceptable. Mais sur le fond, je trouve qu'il est peut-être important de recadrer les choses.

En tout cas, c'est dommage de loucher la porte au niveau de l'Europe sur des indications qui vont être largement dépassées.

Mme BONGRAND : Le hors AMM pour des raisons de prix, ce n'est pas acceptable. On en aura d'autres. Donc, cela fera quoi ? Ce sera l'article 56 puisque ce n'est pas facturable en sus, c'est une molécule onéreuse. On va en avoir.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce ne sera pas une molécule onéreuse.

Mme BONGRAND : Donc, ce sera l'article 56. Mais faire du hors AMM pour les questions économiques, c'est choquant.

M. VITTECOQ : Maintenant on fait des commentaires sur l'indication du myélome. Je ne sais pas si quelqu'un sait ce qui a été décidé pour les orphelins à Londres, c'est-à-dire si on a décidé que ce n'était les orphelins que sur une indication... Dites-moi si je me trompe.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, il est médicament orphelin, seulement dans le myélome.

M. VITTECOQ : La commission des orphelins, à mon avis, c'est fait...

M. VITTECOQ : Les industriels connaissent bien les méandres des circuits.

Evaluateur de l'Afssaps : Parfaitement.

M. VITTECOQ : J'ai donné le message. Je pense que ce serait intéressant.

M. HEBERT : Le message a été bien reçu et je crois qu'il y a un travail à faire. Si les ATU sont faites au profit des patients, évidemment, il faut y aller. Maintenant, si pour des raisons économiques, le sujet est posé de façon totalement différente.

M. VITTECOQ : On est dans notre rôle. L'intérêt des patients – on l'a dit dès le départ, c'était il y a un an je crois – il est clair qu'on ne le remet pas en cause.

On arrête sur Neodex. Il n'y a pas de commentaires, Jean-François ?

Donc, s'il n'y a pas de commentaires, c'est approuvé.

▪ **Médicaments Oncologie et Hématologie**

M. VITTECOQ : Maintenant on fait les procédures nationales pour les médicaments oncologiques.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste pour le dossier Clastoban, je vais demander à M. CLAUDE de sortir s'il vous plaît. Et puis ensuite, il y aura pour le dossier Proleukin, M. BERGMANN.

Evaluateur de l'Afssaps : Sur les onze produits qui sont à l'ordre du jour, en dix minutes, je vous propose de passer rapidement sur dix d'entre eux et passer un peu plus de temps sur l'extension d'indication de Tomudex.

D'abord, rapidement, Clastoban : c'est une demande de modification de la rubrique 4-8 pour ajout de « douleurs osseuses articulaires musculaires sévères ». Les données proposées par la firme : il y a peu de données. Il y a d'autres données du CRPV qui sont plus nombreuses, mais le CRPV a jugé important de prendre en compte le warning qui avait été fait par la FDA sur les biphosphonates de façon générale, effet de classe, qui n'avait pas concerné spécifiquement ce produit non commercialisé aux Etats-Unis, mais qui justifie de rajouter des informations en 4-8.

Il y a eu simplement une suppression par rapport à la demande de la firme de la phrase sur le fait qu'il n'y avait pas d'augmentation par rapport au placebo dans les essais. Donc, effet de classe et rajout en 4-8 de cette information. Je ne pense pas que cela pose de problème particulier.

Pour Nolvadex, il y a deux demandes de modification d'information qui touchent également les rubriques de safety. Une qui est importante avec une demande de la firme d'ajout de « Des cas de neuropathie et de névrite optique qui ont été rapportés chez des patients recevant du Tamoxifene et dans un petit nombre, une cécité est apparue ».

Les données présentées par la firme sont nombreuses. Il y a des cas graves. Il y a des cas de cécité uni et bi-latérale. Les données évaluées par le CRPV confirment largement ces données de la firme.

En conséquence, il y a eu un avis favorable à l'ajout de cette information avec un libellé un petit peu modifié : « Des cas de neuropathie, névrite optique pouvant se compliquer et de cécité uni- ou bi-latérale ont été rapportés chez des patients recevant du Tamoxifene ».

Une autre DMI touchant le Nolvadex concerne l'ajout de « Des manifestations cutanées, vascularites cutanées et très rarement de cas d'agranulocytose ont été rapportés ». Là encore, les données de la firme

et les données du CRPV montrent que cette demande est justifiée avec simplement la suppression d'allusions à la fréquence puisqu'il s'agit d'une notification spontanée.

Les quatre anastrozoles sont des renouvellements quinquennaux sans modification drastique du RCP, ou pour certains, suppressions des informations relatives aux informations brevetées. Donc, je ne pense pas que cela pose de problèmes particuliers.

Enfin, Proleukin.

M. BERGMANN : Je veux bien sortir bien sûr, mais j'aimerais qu'on m'explique.

Hier, j'ai été averti à 11 heures. J'ai répondu une heure plus tard que je ne comprenais pas pourquoi le fait que je sois allé à une réunion Novartis sur la Fingolimode me mettait en niveau 2 pour le Proleukin sur lequel je n'ai jamais travaillé ; alors que le fait que je travaille sur un essai thérapeutique avec Sanofi-Aventis ne me met pas en niveau 2 pour les produits de Sanofi-Aventis.

Donc, je ne comprends pas. Je fais des efforts pour comprendre et pour ne pas avoir de niveau 2. On parlait de clarté tout à l'heure. Je ne comprends pas. Donc, je suis prêt à suivre les règles à condition que quelqu'un veuille bien me les expliquer.

J'ai répondu hier que j'étais d'accord. Je voulais des explications. Personne n'a répondu à ma demande d'explications. Donc, je ne comprends toujours pas.

Evaluateur de l'Afssaps : En fait le problème qu'on rencontre très souvent dans les déclarations de conflit d'intérêts est la précision apportée dans les libellés. En l'absence de précisions, la règle veut qu'on cote le conflit au niveau le plus élevé.

M. BERGMANN : Vous m'avez demandé des précisions hier. Je vous les ai fournies. Vous me les avez demandées sur GSK et sur Bayer. Vous ne me les avez pas demandées sur Novartis que je vous avais déjà fournies 15 jours avant. Je vous avais dit que c'était Fingolimode. Donc, vous ne pouvez pas me dire que vous n'avez pas eu de précisions parce que je vous avais donné des précisions.

Evaluateur de l'Afssaps : Je le disais de manière générale.

M. BERGMANN : Donc, je ne comprends toujours pas pourquoi le fait d'avoir eu une réunion européenne sur le remboursement de Fingolimode me met au niveau 2 avec le Proleukin. J'admets la décision, je vais sortir. Mais expliquez-moi. Quand je vous demande des explications, répondez-moi.

M. VITTECOQ : Le problème est que l'explication, les échanges de mails dont j'ai été co-destinataire, c'était hier soir. Donc, c'est difficile de répondre. C'est pour cela que Jean essaie de répondre là.

Je crois – et j'ai mis le Directeur général dans la boucle – que la commission de déontologie devrait peut-être nous aider à répondre à des questions au cas par cas, qui d'ailleurs vont amener ensuite des trucs plus généraux quand même.

Evaluateur de l'Afssaps : Tout à fait. Je pense que nous sommes là encore en phase d'amélioration du processus, et que les retours d'expérience qu'on peut avoir des uns et des autres sur les cotations et leur interprétation sont des choses que l'on doit échanger en permanence de manière à améliorer le système.

Nous ne pouvons pas avoir toutes les réponses si nous n'avons pas l'ensemble des précisions nécessaires pour coter correctement.

M. BERGMANN : C'est pour cela que quand vous m'aviez posé des questions sur Novartis il y a trois semaines, je vous avais répondu. Donc vous aviez les réponses sur mes relations avec Novartis puisque j'avais répondu que c'était Fingolimode.

Donc, encore une fois, je suis prêt à faire tout ce qui est possible pour clarifier tout ça, mais quand on clarifie, on n'est pas entendu. Après, on vous dit que « comme vous n'êtes pas clair, vous êtes en niveau 2 parce qu'on prend la précaution maximum ».

Je suis désolé, ce n'est pas cohérent. Je ne trouve pas cela cohérent dans cette décision et je regrette qu'à ma demande d'explications, après vous avoir fourni mes explications que j'ai présentées par mail hier à midi, je n'aie pas eu de réponse.

Je trouve que cette décision n'est pas claire et mérite éclaircissement. De dire qu'il y a un niveau 2 sur Proleukin parce que j'ai participé à une réunion européenne sur Fingolimode, je ne comprends pas.

M. VITTECOQ : La direction générale essaie de répondre.

M. HEBERT : Je n'ai pas d'élément de réponse sur le cas particulier, ne serait-ce que parce que je n'étais pas en copie des échanges de mail.

Maintenant, il y a un principe général qui me semble très clair et qui est expliqué par Jean qui est, effectivement, une compréhension extensive des éléments qui nous sont rapportés. Je pense que tout le monde peut comprendre que ce soit le sens actuel de l'interprétation qui est faite.

A l'avenir, il faut qu'on précise les choses. On est en train d'examiner la possibilité de mettre en place une commission de déontologie qui traitera de façon beaucoup plus fine peut-être et beaucoup plus appropriée encore les dossiers. Ce qui permettra de se sortir de ce genre de problème.

M. BERGMANN : Sauf que cela fait cinq ans qu'on dit que le système eFides n'est pas optimum. Cela fait cinq ans que...

M. HEBERT : Vous excuserez la direction générale qui est arrivée là depuis...

M. BERGMANN : Je n'accuse personne de la direction générale, il y en avait une autre avant, il y en a une autre maintenant. Ça fait cinq ans qu'on nous dit : on est en train de travailler. Demain, après-demain, ce sera fait. Rien n'est fait. Et puis après, boum, ça tombe, et ça tombe d'une façon qui n'est pas réfléchie.

Donc, il eut été préférable qu'on réfléchisse avant, plutôt qu'on nous dise toujours qu'on est en train de, et qu'on va faire, et puis on ne va rien faire.

M. VITTECOQ : Je fonde des espoirs sur la commission de déontologie.

Evaluateur de l'Afssaps : Jean-François, j'en ai pour une minute et après on passe à Tomudex et je crois que vous aviez émis un avis divergent la dernière fois. C'est vraiment une minute.

Proleukin, effectivement, ça va durer une minute. Il y a des modifications de la rubrique 5-2 pour rajouter des données cinétiques comparant la forme intraveineuse et la forme sous-cutanée. Ça a été évalué au niveau européen. Ça n'a pas posé de problème particulier. Donc, je pense que ça ne pose pas de problème.

Il y avait une autre variation qui demandait le rajout de la lymphopénie et de l'éosinophilie, dont des manifestations sévères des éosinophilies rapportées, incluant des infiltrats éosinophiliques des tissus cardiaques et pulmonaires, qui a été acceptée également par l'intégralité des Etats membres. Cela ne pose pas de problème particulier.

Peut-être que M. BERGMANN pourra revenir pour Tomudex puisqu'il était intervenu au 1^{er} tour sur Tomudex.

Je vais commencer. Tomudex a fait l'objet d'une demande d'extension d'indication pour le Raltitrexed dans l'indication suivante initialement traitée [en commission d'AMM] au mois d'octobre 2010 : « en association avec le Cisplatine ou avec l'Oxaliplatine dans le traitement du mésothéliome pleural malin, inopérable chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie ».

On avait fait une présentation en commission avec des diapositives. Je ne vais pas revenir dessus. Il y a deux parties dans cette extension d'indication. L'une en association avec l'Oxaliplatine sur laquelle la firme est d'accord avec notre avis défavorable et ne revient pas. Là, elle revient pour insister sur l'intérêt de l'association avec le Cisplatine dans cette indication.

M. BERGMANN étant intervenu au mois d'octobre sur ce dossier-là, c'est important que vous puissiez revenir pour éventuellement écouter la réponse de la firme et notre évaluation.

Ce dossier est un peu plus compliqué et a été passé en groupe. Même s'il y a eu un consensus global sur un maintien d'un avis défavorable, il y a eu quelques éléments de discussion. C'est pour cela que je pense que ça vaut le coup de passer un petit peu de temps là-dessus.

Le problème est qu'il y avait une seule étude réalisée en ouvert, chez peu de patients, et principalement en utilisant comme groupe contrôle le cisplatine. Ceci aurait pu être acceptable au moment où avait été réalisée l'étude puisqu'effectivement, il n'y avait pas d'autres produits ayant une AMM. Mais cela n'est pas jugé acceptable maintenant puisqu'Alimta a cette indication. Donc, le traitement de référence aurait dû être Alimta + Cisplatine.

C'est la raison pour laquelle le groupe avait donné un avis défavorable au mois d'octobre et cela avait été validé par la commission d'AMM au mois d'octobre avec un seul avis divergent – effectivement de M. BERGMANN – qui a également été évoqué en groupe : il y avait quand même un effet favorable par rapport au groupe contrôle cisplatine. Une augmentation de la survie n'était quand même pas négligeable dans ce type de pathologie où la survie est très courte.

La firme, en réponse à notre objection, n'apporte pas de données supplémentaires suffisantes. Donc, il n'y a pas de nouvelle étude. Elle n'apporte pas de précisions par rapport à l'étude qui a été donnée, mais en fait, nous présente les résultats de l'étude Alimta + cisplatine versus cisplatine seul et nous montre :

- que les patients avaient des caractéristiques communes, ce qui est vrai ;
- que le traitement de référence était le cisplatine à l'époque à la même dose et donc, cela est vrai également ;
- que les résultats en termes de critère principal, la survie globale, montrent une amélioration qui, si on accepte la comparaison historique, est effectivement à peu près similaire ;
- et qu'en termes de tolérance, puisqu'il y avait également une objection en termes de tolérance, même si Alimta donne plus d'effet secondaire sur la lignée blanche, il y a moins d'effet gastro.

Grosso modo, ils estiment que quand on regarde Alimta + cisplatine versus cisplatine seul et quand on regarde l'étude Tomudex + cisplatine versus cisplatine seul, on a grosso modo les mêmes résultats. Donc, on devrait leur accorder l'extension d'indication.

Le groupe a estimé tout de même que cette étude a été réalisée à une certaine époque, mais elle a été présentée maintenant en 2011. En 2011, il y a un traitement qui a montré une supériorité par rapport au cisplatine seul. La façon dont on a évalué les choses en France et en Europe est différente de celle de la FDA : on ne se contente pas de dire que c'est plus efficace qu'un traitement qui s'est montré moins efficace qu'un autre. On veut voir la preuve qu'il y a une non-infériorité de l'association Tomudex + cisplatine par rapport à l'association Alimta + cisplatine.

Or, cette preuve, on ne peut pas l'avoir par une comparaison indirecte, une comparaison historique : on prend une étude là et on prend une autre étude et on dit : « Regardez, c'est à peu près la même chose ». Donc, la seule façon d'être certain serait d'avoir une étude comparative Alimta + cisplatine versus Tomudex + cisplatine.

En conséquence, malgré l'accord avec la firme sur ce que je viens de dire, le groupe a estimé qu'il n'y avait pas lieu en 2011 de donner une extension d'indication. Donc, on maintient un avis défavorable pour l'extension d'indication d'un mésothéliome pleural en association Tomudex + cisplatine, dans la mesure où le groupe contrôle utilisé dans cette étude n'est pas le groupe qui a montré...

M. VITTECOQ : Personnellement, cela ne me choque pas parce que finalement, ce serait une perte de chance quand même. Mais si on raisonne au niveau européen, qu'est-ce que font les autres pays ? Parce que là, on est en procédure nationale.

Evaluateur de l'Afssaps : Là, on est vraiment en procédure nationale.

M. VITTECOQ : On est sûr que cela ne va pas revenir par une autre porte ?

Evaluateur de l'Afssaps : Ecoutez, c'est une vieille étude en fait. C'est un laboratoire, Astrazeneca, qui avait cette vieille étude qu'il n'a jamais utilisée. Puis Hospira a racheté le produit à Astrazeneca et ressort des tiroirs de vieilles études.

C'est vrai que s'ils avaient présenté cette étude-là au moment où elle avait été finalisée, on aurait pu l'accepter. Mais là, à l'heure actuelle, accepter sans avoir au moins une étude comparative versus le traitement qui est quand même le traitement de référence maintenant (cela avait été déjà dit en commission d'AMM la dernière fois) n'est pas possible. Globalement, il y avait une seule objection qui finalement s'est ralliée à l'avis global du groupe de maintien d'avis défavorable.

M. VITTECOQ : Il y a des avis divergents ?

M. BERGMANN : Non. C'est assez clair. C'est vrai que l'étude est trop ancienne, avec un comparateur qui n'est plus légitime.

Maintenant, à la limite, le bébé va passer chez Nathalie DUMARCET parce que la question qui va se poser est : est-ce que dans certaines situations, un mésothéliome, c'est gravissime ? Le taux de réponse après le premier cycle, parce que ces malades vont tous avoir un premier cycle moderne, et en deuxième ligne, on va « tartouiller ». C'est certain que ce produit-là va être une des lignes stratégiques utilisées dans ces cancers-là.

Est-ce que cela va être un niveau 2, un PTT ? Parce qu'il y a un essai comparatif randomisé montrant un bénéfice sur la survie globale en cancéro : en principe, c'est ce qui permet de donner un PTT. Sauf que là, on n'est pas dans un protocole temporaire puisque l'AMM a été donnée de façon négative.

Mais on va se retrouver dans une situation un peu particulière où ce produit a l'AMM dans cette indication dans certains pays. Non ? En Grande-Bretagne, non ?

Evaluateur de l'Afssaps : On n'a aucune information sur ce qui se passe...

M. BERGMANN : Donc, cela va être un nouveau cas inédit et on va voir un petit peu comment... Ça ne va pas être gravissime parce que ce ne sont pas quand même pas des tumeurs très fréquentes, mais je pense que ce produit va être utilisé en deuxième ou troisième ligne.

Evaluateur de l'Afssaps : Les AMM octroyées ont sans doute été octroyées mais un dépôt d'AMM, bien avant.

Il faut rajouter que c'est quand même un résultat qui était à la limite de la significativité statistique, avec un nombre de patients qui est de moitié par rapport à celui de l'étude Alimta et un « p » à 0,048.

M. VITTECOQ : Une suggestion, ce serait quoi ? Ce serait de marquer quelque chose qui permettrait potentiellement, dans les situations de sauvetage...

M. BERGMANN : Je pense que la situation de refus d'AMM est une décision tout à fait légitime. La question qui va être posée peut-être est... Ceci dit, cela ne va pas être un médicament hors GHS ?

M. VITTECOQ : Non, il n'y a pas le prix.

C'est raisonnable de... C'est quand même malgré tout une perte de chance pour les patients de lui octroyer une AMM dans ce qui serait... Je pense qu'un consensus...

Evaluateur de l'Afssaps : Pour finir sur Tomudex, il y a eu un « PSUR work sharing », c'est-à-dire la mise en commun des données de safety de ce produit-là et la décision d'un minimum à mettre au plan de la safety dans le RCP.

Cela a été évalué par nos collègues de pharmacovigilance qui ont jugé que la décision européenne n'était pas assez drastique et qui ont jugé nécessaire de maintenir un certain nombre de contre-indications et de mises en garde, dans la mesure où ces précautions et ces mises en garde avaient fait l'objet d'une DDL au niveau français. Donc, on a accepté le libellé européen, mais on l'a rendu un peu plus drastique pour correspondre à des décisions françaises qui ont fait l'objet d'une DDL.

M. VITTECOQ : S'il n'y a pas de commentaires particuliers, on va considérer que c'est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

▪ Médicaments de Cardiologie et Thrombose

M. VITTECOQ : Bien, on passe au groupe cardio thrombose. C'est toi, Michel.

M. LIEVRE : Il n'y a pas grand-chose à dire. C'est juste une procédure nationale de modification légère sur l'association Atenolol et Nifedipine : la suppression d'une mention qui était au 4-2 posologie qui était vraiment de la réclame sur les avantages d'un blister. Donc, la suppression est heureuse.

Ensuite un alignement tout simplement de la rubrique interaction médicamenteuse avec le Thesaurus des interactions de l'AFSSAPS, quelque chose de satisfaisant et évidemment une mention favorable.

M. VITTECOQ : Tu as dit « quelque chose de satisfaisant ».

Donc, s'il n'y a pas de commentaires, c'est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

▪ Médicaments de Diabétologie, Urologie et Gynécologie

M. VITTECOQ : Jean, c'est le Mycohydralin.

M. DOUCET : Mycohydralin, clotrimazole...

M. CLAUDE : Je sors. M. le Président, je constate quand même, si vous pouvez me permettre une intervention, que Jean-Roger CLAUDE, Michel DETILLEUX, Christian JACQUOT, Daniel MARZIN, Jean-Paul TILLEMENT... il faut vraiment que la firme qui est derrière cela ait des contrats avec nous pour... des histoires de décret ...

M. VITTECOQ : Comme le disait tout à l'heure M. HEBERT, on est quand même sur une période particulière à l'heure actuelle. Donc, il faudra qu'on en sorte un jour ou l'autre.

A mon avis, la commission de déontologie doit aussi réfléchir sur ces aspects génériques/principes en termes de conflits d'intérêts parce que c'est vrai qu'à un moment, ça paraît peut-être un peu excessif. Mais malheureusement dans le contexte actuel, un peu comme Jean-François tout à l'heure, on est obligé d'en tenir compte.

M. HEBERT : Ecoutez, moi j'ai bien noté que le système était largement améliorable. Dans les circonstances actuelles, je préfère qu'il soit plus strict que nécessaire. Je note que les deux personnes qui sont sorties après avoir eu des réactions ont toutes les deux considéré que néanmoins, elles pouvaient sortir le cas échéant.

J'ai bien entendu.

M. CLAUDE : Il faut quand même qu'on reste raisonnable.

M. HEBERT : J'ai bien entendu. Le système sera amélioré. Il sera précisé. Pour autant, aujourd'hui, il doit être le plus strict possible.

M. DOUCET : Je reviens sur le clotrimazole. Nous vivons une époque moderne. Le progrès fait rage et le futur ne manque pas d'avenir, comme dit l'autre.

Le Mycohydralin, c'est uniquement une modification de la présentation du clotrimazole qui est indiqué dans les mycoses vaginales à levures sensibles pour le remplacement de l'acide adipique par l'acide lactique.

C'est un dossier qui est d'intérêt relativement mineur, mais pouvait poser problème dans la mesure où il y avait une modification du pH d'une solution par rapport à l'autre avec une diminution du pH pour la deuxième. Deux questions se posaient en ce qui concernait, d'une part, l'efficacité pour savoir si l'efficacité restait identique ou non, et d'autre part en ce qui concernait la sécurité de l'emploi.

Il y a eu un aller-retour avec le laboratoire puisque dans un premier temps, on avait émis une mesure d'instruction dans le cadre du groupe interne, puisque nous n'avions pas d'informations, d'une part sur le profil pharmacocinétique avec la nouvelle présentation à base d'acide lactique, et d'autre part, non plus sur la sécurité d'emploi.

Le laboratoire a fourni quelques éléments qui ne sont pas totalement solides, mais qu'on a considérés comme acceptables. Donc, on a émis un avis favorable pour la mise sur le marché de ce produit qui est en fait déjà utilisé avec l'acide lactique dans un certain nombre d'autres pays européens.

En fait, c'était une question d'harmonisation de commercialisation.

M. VITTECOQ : En termes de tolérance, il n'y a pas de problème ?

M. DOUCET : Tolérance, non.

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

Vote : Avis favorable à l'unanimité

▪ **Médicaments de Pneumologie, Ophtalmologie et ORL**

M. VITTECOQ : La vitamine B12, qui est-ce qui nous traite ?

Evaluateur de l'Afssaps : Il s'agit simplement d'une modification du RCP de la vitamine B12 qui est un traitement de la cicatrisation oculaire. La pharmacovigilance a demandé des petites modifications au moment du renouvellement. Cela touchait le mode d'administration du produit, le port des lentilles de contact, la classe ATC.

Nous avons donné un avis favorable.

M. VITTECOQ : Ce sont les flacons unidoses ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui. Il n'y a pas de conservateur.

M. VITTECOQ : Il n'y a pas de commentaire particulier. On va dire que c'est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

▪ **Médicaments de prescription médicale facultative**

Evaluateur de l'Afssaps : Concernant le prochain sujet, comme il s'agit du groupe « conditions de prescription médicale et facultative », je vais demander à M. MARZIN de sortir concernant le premier dossier qui est l'Aciclovir Biogaran. M. CLAUDE est déjà sorti. Je précise que Messieurs DETILLEUX, JACQUOT et TILLEMENT sont absents.

Par ailleurs, j'ai été prévenu que le dossier Mycoapaisyl devait être reporté.

M. LIARD : Très bien. On va les prendre dans l'ordre.

L'Aciclovir Biogaran Conseil 5 %. C'est une demande de libre accès, c'est-à-dire de médicament de médication officinale dans l'indication de traitement des poussées d'herpès labial localisé. On a déjà d'autres aciclovir dans les mêmes conditions. Il y avait quelques modifications du RCP qu'on a demandées pour harmoniser avec les autres aciclovir.

C'est pour nous un avis favorable pour une mise en libre accès.

M. VITTECOQ : Devant le comptoir ?

M. LIARD : Devant le comptoir. C'est vrai que le vocabulaire officiel est « médicament de médication officinale », mais vous savez que la PMF est toujours quelque chose de compliqué puisque dans les médications officinales, il y a aussi les médicaments qu'on peut dire « derrière le comptoir ». C'est-à-dire que tout médicament de PMF peut être, par définition, délivré par un pharmacien, sans ordonnance. Mais certains ont des statuts spéciaux comme les médicaments de médication officinale qui peuvent être mis devant le comptoir en libre accès et qui correspondent à un statut spécial et à des règles qui ont été édictées par la loi dont j'ai oublié la date exactement, mais qui sont précisées.

Là, c'est un médicament mis en libre accès. Il ne nous a pas posé de problème dans ces conditions-là, dans l'indication des traitements des poussées d'herpès labial localisé.

Le deuxième produit est le Bedelix qui est de la montmorillonite beidellitique. C'est simplement une mise à jour de la notice dans le cadre d'un renouvellement quinquennal. Pas de remarque particulière. C'est pour nous un avis favorable.

Le troisième dossier, Lumirelax. C'est du méthocarbamol. Il est actuellement sur le marché avec une indication qui est « traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie ».

La demande qui a été faite est une demande de délistage, c'est-à-dire de passage en PMF pour le méthocarbamol. On avait déjà examiné ce dossier le 17 juin 2010 et c'était une mesure d'instruction qui avait été approuvée par la commission d'AMM. On avait demandé à l'époque de justifier la durée du traitement et de nous apporter des données complémentaires sur un cas de Stevens-Johnson qui avait été signalé et qui était un petit peu ambigu.

Il y a eu des réponses aux questions de la firme qui ont été examinées par le groupe PMF en janvier 2011. Le cas de Stevens-Johnson était un peu plus documenté, mais il n'était probablement pas imputable au traitement. Néanmoins, après de nouveaux examens, une nouvelle discussion du groupe, il nous a semblé que les données de sécurité pour ce médicament-là étaient insuffisantes. C'est un médicament ancien. Quand on regarde par rapport aux données d'efficacité au regard des exigences actuelles en 2011, il ne nous a pas semblé raisonnable de délistier de ce médicament, c'est-à-dire de le mettre en PMF.

Nous vous proposons un projet de rejet pour une insuffisance de données de sécurité et d'efficacité concernant le délistage de ce produit.

M. VITTECOQ : Dans la lignée du débat qu'on a eu l'autre jour, je ne me souviens plus très bien sur quel produit, avec aussi le syndrome de Lyell. En pratique, à partir du moment où il y a un risque de toxicité immuno-allergique comme Lyell ou autre, c'est mieux de ne pas délistier.

M. LIARD : Ça concerne le méthocarbamol qui est le nom du Lumirelax dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses.

S'il n'y a pas de remarques, nous passons au Macrogol Ipsen. C'est une demande de libre accès pour le Macrogol. Le Macrogol est en PMF, mais là, c'est une demande de libre accès, c'est-à-dire de mise devant le comptoir de ce produit.

Nous vous proposons une mesure d'instruction, du reste pour les mêmes raisons, puisque l'interrogation de la base de pharmacovigilance nous a montré un cas d'œdème de Quincke et un cas de choc anaphylactique qui ont été rapportés sous ce produit, sous ce médicament. Nous avons donc demandé à la firme de nous apporter davantage de documentation et davantage d'éléments sur ces deux cas avant de se prononcer définitivement. Donc, nous vous proposons aujourd'hui une mesure d'instruction.

Le Mag 2. La firme avait demandé à ce que le produit soit mis en libre accès devant le comptoir. Dans ce cadre-là, nous avons pour habitude de limiter ce libre accès aux adultes, aux enfants de plus de 15 ans en général. Il y a des nuances parce qu'évidemment, l'âge est forcément arbitraire : c'est parfois 15, c'est parfois 13. Cela dépend souvent de l'antériorité des produits. En ce qui concerne les magnésiums et les autres sur le marché, c'est 15 ans. Donc, on avait donné un avis favorable à la mise devant le comptoir, mais en limitant cet usage-là à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

La firme nous a répondu que dans ces conditions, cela ne l'intéressait pas. Ils retirent leur demande, veulent retourner à leur statut antérieur qui est celui d'un médicament de prescription médicale facultative, mais pas forcément en libre accès. Nous avons donc accepté ce retrait et nous proposons un avis favorable à la demande de retrait de la demande.

Je ne sais pas si j'ai été bien clair.

Enfin, le dernier dossier est retiré parce que la version qui vous a été transmise est une version qui était incomplète. C'est une erreur probablement de copier-coller dans ce qui a été transmis dans le dossier. Il n'y avait notamment pas d'avis qui était donné alors qu'il a été traité et rendu par le groupe.

Donc, on reverra la rédaction et nous traiterons le Mycoapaisyl à la prochaine commission.

J'ai un dernier dossier qui est l'Ibuprofène.

Il y avait une question sur l'Ibuprofène ?

M. DOUCET : Non.

M. LIARD : Un dernier dossier qui est l'Ibuprofène. Là, c'est une demande d'AMM avec également une demande de libre accès. C'est un dossier hybride. La firme a fourni un « technical overview » et une étude de bioéquivalence.

C'est un dossier qui est similaire à un autre dossier déjà examiné pour une autre firme. C'est le nom qui changeait un petit peu, mais on avait émis un avis favorable précédemment. Donc, c'est un nouvel Ibuprofène en libre accès.

On vous propose un avis favorable pour l'Ibuprofène 400 dans le statut de médication officinale, c'est-à-dire de libre accès. Il est dosé à 400, mais on a déjà des dosages à 400 en libre accès.

M. DOUCET : Est-ce que je peux poser deux questions pour le Bedelix ? Excusez-moi de revenir en arrière.

Je n'ai pas tout compris par rapport aux informations, page 389, « Données au patient, informations de l'utilisateur ». Là, c'est un relevé partiel. Est-ce qu'il y a la liste des médicaments pour lesquels il y a des précautions d'utilisation, notamment en association ? Est-ce que cette liste exhaustive figure dans le papier remis à l'utilisateur ?

Il y a un certain nombre de médicaments à ne pas associer pour la prise en simultané compte tenu de l'interaction. Est-ce que cette liste... Ça n'apparaît pas là.

M. BERGMANN : Avec la prise d'argile, Jean, tous les médicaments vont être retardés, chélatés ou moins absorbés. Le message est que le Bedelix doit être pris seul et que les autres médicaments doivent être pris à part.

Tu ne peux pas faire une liste. Je ne crois pas qu'on puisse faire facilement une liste exhaustive.

M. DOUCET : A partir du moment où il y avait une liste qui apparaissait là, surtout sur des médicaments comme l'Isoniazide, je ne parle pas des choses secondaires mais des choses un peu importantes : est-ce que c'est renseigné ou pas ?

M. LIARD : La notice qui est remise au patient figure de façon exhaustive dans le dossier. Tous les médicaments ne sont pas notés. Ce qui est noté, ce sont les interactions avec d'autres médicaments, « prises des autres médicaments » ; ce que disait Jean-François. « Vous devez espacer la prise de Bedelix et d'un autre médicament pour éviter de diminuer l'efficacité de l'autre traitement. Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament y compris un médicament sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien ». Interaction également avec les aliments et les boissons. On détaille le principe même de l'espacement nécessaire entre une prise d'argile, en l'occurrence Bedelix ici, et les autres traitements, mais il n'y a pas une liste exhaustive de l'ensemble des médicaments.

On cherche effectivement dans cette notice (c'est toujours un compromis extrêmement difficile) à apporter une information la plus exhaustive possible, mais aussi la plus claire. Evidemment, à un moment donné, trop d'informations risquent de tuer l'information. C'est-à-dire que si on met la liste de tous les médicaments, ça risque d'être assez contreproductif.

On est, dans notre groupe, extrêmement vigilant sur le contenu de l'information qui est donnée au patient. Je dois préciser, parce que tout le monde ne le sait pas forcément, qu'on a la notice qui accompagne les médicaments qui informe les patients, mais l'agence éditée aussi des fiches de traitement pour un certain nombre de symptômes qui sont des fiches rédigées par la cellule communication, malheureusement probablement sous-utilisées. Ces fiches expliquent aussi tout un tas de principes de traitement et de prises en charge des symptômes par les patients eux-mêmes et qui dit, dans le cadre des prises de médicament dans la constipation ou dans la diarrhée, comment il faut associer ou ne pas associer avec d'autres traitements.

Pour répondre plus précisément ici, le texte est plus général.

M. DOUCET : Une deuxième question dans le cadre de la prescription médicale facultative. Est-ce qu'on peut considérer les indications chez l'enfant avant deux ans avec colopathie fonctionnelle ?

M. VITTECOQ : C'est ton voisin qui va répondre à ta question.

M. ARMENGAUD : Les enfants ont beaucoup de troubles digestifs qui peuvent être étiquetés comme ça. Ce genre de médicament ou des argiles peuvent être employés par certains, mais ce n'est pas recommandé. Il n'y a pas vraiment d'indication là-dedans parce que ce sont des cache-misères, ces diagnostics.

M. VITTECOQ : On va le laisser dans la formulation où est-ce qu'il faut... ?

M. DOUCET : L'indication est : traitement symptomatique des colopathies fonctionnelles. Après, en ce qui concerne la posologie adulte, enfant avant deux ans, deux à cinq ans, cinq à dix ans.

Je ne sais pas. Je ne suis pas pédiatre, tout le monde l'a deviné.

M. ARMENGAUD : Ce sont les troubles fonctionnels qui ne nécessitent pas de traitement particulier. Mais le problème est qu'on est toujours confronté à une...

M. VITTECOQ : On a envie de dire qu'il n'y a pas d'indication chez les moins de deux ans. Pourquoi ne pas le dire ? A mon avis, c'est le moment ou jamais de le dire. Ça te fait douleur ou pas François ?

M. LIARD : Cela ne me fait aucune douleur. Simplement, encore une fois, on se retrouve devant une ambiguïté un peu compliquée. Tout ce qui est en PMF n'est pas forcément de l'automédication. En l'occurrence, ce n'est pas le cas. C'est-à-dire que c'est une AMM ancienne pour lequel la substance n'étant pas une substance toxique, elle n'est pas listée. Cela se retrouve donc le cadre de la prescription médicale facultative, mais pour autant c'est un médicament qui n'est pas devant le comptoir, qui n'est pas forcément destiné ni adapté à de l'automédication.

C'est-à-dire que si ce médicament demande à un moment donné un statut spécial d'automédication, en l'occurrence d'être mis devant le comptoir (il y a des nuances qui peuvent être apportées par rapport à cela), on n'accepterait pas l'indication chez l'enfant et certainement même au-delà de deux ans. Mais là, c'est une disposition ancienne.

Dans le cadre du renouvellement quinquennal, il y a eu cette demande de modification mineure. Maintenant, s'il faut qu'on révise le contenu même de l'AMM dans le cadre du renouvellement quinquennal, je veux bien. Ce n'était pas pour l'instant, je crois, souvent l'habitude de modifier l'AMM, mais on peut en effet reprendre cet élément-là. Je ne sais pas quelle est la procédure et s'il faut qu'on demande à la firme dans ce cas de nous apporter les éléments de preuve du traitement en dessous de deux ans. On va rentrer dans une procédure de révision de l'AMM.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a un danger à le donner aux enfants de moins de deux ans ?

M. ARMENGAUD : Je ne peux pas faire part de mon expérience parce que je ne prescris pas chez l'enfant comme ça.

On va dire qu'il n'y a vraiment pas de danger, mais je conteste encore une fois la notion d'automédication chez l'enfant. Il n'y a pas d'automédication chez l'enfant. Je l'appelle toujours la prescription parentale déléguée, c'est-à-dire que ce sont des parents qui vont donner à leur enfant, selon leur avis, un médicament. Ce n'est pas du tout de l'automédication.

M. LIARD : Pardon de ne pas avoir été clair. Ce médicament n'est pas destiné à l'automédication. Simplement, nous sommes toujours dans une ambiguïté qu'on est un peu en train d'essayer d'éclaircir. J'ai récemment pris contact et envoyé des propositions sur ce plan. Il faut qu'on éclaircisse ce point. C'est un médicament de prescription médicale facultative simplement parce que la montmorillonite beidellitique n'est pas considérée comme une substance dangereuse. Elle n'est donc pas mise sur liste par l'Académie de pharmacie.

Dès lors, ce médicament se retrouve en prescription médicale facultative, indépendamment de son indication. Même si son indication était quelque chose de grave, il se trouve en PMF pour ces raisons-là.

Du reste, on vient de voir deux produits qui auraient pu être traités par le groupe PMF, qui sont Mycohydralin et même la vitamine B12 en collyre qui sont des produits de prescription médicale facultative simplement parce que la vitamine B12 n'est pas sur liste.

Je reviens à la montmorillonite et au Bedelix particulièrement. Ce médicament, historiquement, est en prescription médicale facultative, mais n'est pas adapté à l'automédication. Le règlement français, actuellement, fait que sur le plan théorique, il peut être effectivement acheté sans ordonnance par n'importe quel individu et du coup, sans les précautions qui l'accompagnent : sans une notice adaptée, sans information spécifique du patient.

On est tout à fait d'accord sur ce point que ce n'est pas un produit d'automédication, mais nous n'avons pas la maîtrise de ce point pour l'instant. C'est un sujet que nous avons en chantier pour essayer de clarifier ce point.

M. VITTECOQ : Pour clore sur l'aspect des colopathies fonctionnelles, finalement, la toxicité n'est pas attendue de façon spécifique. Le problème qui est posé est un problème générique. C'est-à-dire que la colopathie chez l'enfant est plus une préoccupation du COP que spécifiquement sur ce médicament.

Tu as fini ou il y avait autre chose ? C'est tout ?

M. LIARD : Non, c'est tout.

M. VITTECOQ : Donc, on peut considérer, s'il n'y a pas de commentaire, que c'est approuvé.

Vote : Approbation à l'unanimité des voix

▪ Interactions médicamenteuses

M. VITTECOQ : Je propose qu'on modifie un tout petit peu l'ordre du jour pour Béatrice, que tu nous fasses les interactions médicamenteuses parce qu'il y a urgence par rapport au Thésaurus.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, j'ai besoin absolument d'avoir le quorum pour faire approuver les deux derniers groupes de travail interactions médicamenteuses.

Vous savez qu'on a une procédure très particulière au niveau des interactions puisqu'une interaction, c'est A+B, B+A. Quand on retient une interaction avec un médicament A, il est important que les firmes qui commercialisent les autres médicaments A et qui ne sont pas à l'origine de la DMI ou les autres médicaments B soient informées des raisons qui nous ont amenés à retenir ou à ne pas retenir une interaction.

Nous envoyons immédiatement à environ 600 firmes tous nos relevés d'avis et on leur donne six semaines pour répondre, contre-argumenter, éventuellement faire avancer des données qu'on n'aurait pas eues, bien qu'on ratisse très large puisqu'on utilise également les données de l'application nationale de pharmacovigilance.

Pour une fois, j'ai des choses très intéressantes à raconter. Ces deux derniers groupes étaient passionnants. Ce n'est pas tous les jours.

La colchicine, encore elle, de plus en plus : ça y est, on met une association déconseillée avec les inhibiteurs de protéase. On continue de penser que c'est un mécanisme P-gp-dépendant, et certainement pas 3A4-dépendant, même si évidemment ce sont des transporteurs et des mécanismes qui s'interpénètrent.

La FDA a contre-indiqué avec la colchicine. Nous, on déconseille avec les inhibiteurs de protéases, sachant que la colchicine peut être donnée dans la maladie périodique comme traitement au long cours. Il est évident que dans ce cas-là, une contre-indication ne serait pas appropriée, si elle devait être donnée dans cette indication chez un patient HIV.

Je voulais également vous parler du borzétomib qui est un médicament utilisé dans certaines formes de leucémie, chez lequel on a pu observer (c'est extrêmement rare en pharmacocinétique, pharmacodynamie) une manifestation de la toxicité par inhibition métabolique à la fois sur l'enzyme 2C9 et sur l'enzyme 2C19 avec seulement six patients. Il était quasiment en mode binaire, c'est rarissime sur les interactions : pas d'inhibition métabolique ; pas de neuropathie ; pas de thrombopénie ; six patients, noir, blanc. Intéressant.

On a retenu l'interaction, on a mis cette molécule dans la liste des substrats à risque du 3A4.

L'oxycodone et la noscapine, c'est une première pour des antitussifs morphiniques. C'est-à-dire qu'on a pour la première fois des interactions métaboliques PK avec cette classe de médicaments. C'est d'autant plus intéressant que comme il existe des alternatives pour l'oxycodone (identifiée comme un substrat à risque du 3A4), on va éviter de la donner avec tous les inhibiteurs du 3A4 et on va donner un autre antitussif.

De la même façon, la noscapine, on a également identifié qu'elle était un substrat à risque. Donc, à chaque fois, en identifiant les interactions, on peut recourir à des alternatives et éviter des augmentations des concentrations, des aires sous la courbe. C'est d'autant plus important que les études montrent des augmentations, des triplements d'aires sous la courbe chez des sujets sains avec des doses faibles. Quand on donne ces médicaments à des sujets âgés beaucoup plus sensibles, à des doses qui peuvent être six fois les doses utilisées dans les études de phase I, on a un risque, comme avec tout morphinique, d'une dépression respiratoire : le sujet oublie de respirer et peut s'endormir (pour longtemps).

C'est important : c'est la première fois qu'on met en évidence des interactions PK avec des morphiniques.

La méquitazine : là, on a utilisé le principe de précaution à bloc ; cette méquitazine pour laquelle le développement de la forme lévogyre avait montré un risque de torsades de pointes par rapport à l'étude ICH E14. On est vraiment dans le potentiel. On n'a rien vu avec le Primalan, en tant que Primalan utilisé depuis des décennies et pour lequel il y a eu uniquement trois cas de torsades de pointes où des facteurs confondants étaient présents. Dans la mesure où la forme lévogyre montre une AUC qui est multipliée d'un facteur 30, soit avec la paroxétine, inhibiteur puissant du 2D6, soit chez des patients qui sont déficitaires homozygotes pour l'enzyme, on est en droit de se demander, même si on n'a pas les informations avec la forme racémique (le Primalan) si on n'aurait pas un problème dans ce cas de figure. On a donc déconseillé avec les médicaments inhibiteurs puissants du CYP2D6, c'est-à-dire notamment le Prozac et le Deroxat (les antidépresseurs qui sont parmi les plus utilisés). C'est important. La méquitazine, bien que n'ayant pas prouvé un effet torsadogène, rejoint la liste des médicaments qui sont contre-indiqués avec les autres torsadogènes.

Une interaction cliniquement significative, ou en tout cas potentiellement cliniquement significative avec le pamplemousse et l'aliskiren, c'est intéressant parce que c'est un transporteur, l'OATP-1B1. Les interactions avec les transporteurs peinent à être reconnues au plan clinique. En voilà une qui pourrait l'être. On a quand même une diminution de 80 % des concentrations de l'antihypertenseur. Ce n'est pas nul. Ça diminue avec la dose, ce qui prouve bien qu'il y a un problème de saturation au niveau du transporteur, mais c'est intéressant, là aussi.

Je voudrais vous parler assez longuement de la dronédarone, le Multaq, ce nouvel antiarythmique dont les interactions sont tout à fait intéressantes. Philippe n'a pas évoqué le retour CHMP entre Multaq et Pradaxa parce qu'il y avait de nombreux sujets, mais c'était un véritable sujet. Pourquoi ? Parce que dans la fibrillation auriculaire, il est évident que le dabigatran va être un traitement de choix des thromboses. Donc, le Multaq / amiodarone était un vrai sujet.

Or, il se trouve que le dabigatran est un substrat-type de la P-gp. Il va même vraisemblablement détrôner la digoxine comme substrat-type dans les études cocktail.

Avec la dronédarone, l'AUC du dabigatran double. Or, avec l'amiodarone, elle n'augmente que de 60%. La France voulait une contre-indication parce qu'il y avait au moins cinq bonnes raisons de demander une contre-indication :

- pas de données en clinique ;
- absence de parenté chimique avec l'amiodarone : quand même un radical soufré énorme d'un côté, pas d'iode et surtout, pas d'étude clinique : on n'avait pas l'étude Re-Ly avec la dronédarone, alors que l'amiodarone est largement donnée dans l'étude Re-Ly sur 18 000 patients ;
- et la dernière raison (j'en ai oublié une dans le tas) est surtout qu'on a énormément d'alternatives thérapeutiques pour lutter contre la thrombose.

Autrement dit, Multaq, dronédarone : la contre-indication se justifie dans la mesure où le risque est élevé (AUC x 2) et on a une contre-indication avec le kétoconazole (AUC x 2,5). Donc, dans un problème de cohérence d'augmentation pharmacocinétique, d'une part, et, d'autre part, avec des alternatives thérapeutiques tant au niveau de la dronédarone (puisqu'il y a l'amiodarone) ou, chez des patients qui seraient intolérants à l'iode, on peut passer aux AVK, voire à l'association aspirine/clopidogrel, qui a eu récemment l'indication dans la fibrillation auriculaire, on n'était vraiment pas en peine.

Finalement, la discussion au CHMP s'est terminée par une « association très déconseillée », je cite. Je voudrais juste apporter une nuance qui a son poids : une association déconseillée n'est pas une contre-

indication moins grave. C'est-à-dire que pour nous, au groupe Interactions, on contre-indique quand le risque est sévère et qu'on a des alternatives. Voilà comment on travaille au groupe Interactions.

On est quand même content parce que la Suède proposait des adaptations posologiques totalement ingérables. Comme il s'agit d'interactions au niveau de transporteurs, il est évident que si on prend les médicaments en même temps, ou si on les prend de façon décalée, les interactions existent ou n'existent pas. Là, on a déjà du mal à suivre l'observance, mais si en plus, il faut regarder à quelle heure les patients prennent les médicaments et s'ils les prennent ensemble ou non, ce n'est pas gérable.

Donc, une association déconseillée est quand même satisfaisante. A priori, on espère limiter le risque, si risque il y a.

M. DOUCET : Pour revenir sur cette association, je suis tout à fait d'accord, bien entendu, mais je trouve curieux que l'on dise que le dabigatran est passé au CHMP, avec un certain nombre de précautions et qu'en parallèle, on analyse cette association qui va être automatiquement très fréquemment rencontrée et qui n'a donc pas été analysée finalement lors du dépôt du produit pour avoir une AMM puisque ce sont deux médicaments qui sont utilisés dans une même pathologie.

Il est vrai que, souvent, lorsque les médicaments sont proposés, la rubrique interactions est quand même limitée, souvent en pré-AMM. Là, c'est un peu curieux qu'on voit en direct le deuxième produit mis sur le marché actuellement et que ce ne soit pas déjà souligné avant la sortie au niveau européen. Ça l'a été ?

Evaluateur de l'Afssaps : J'ai une double réponse pour ça. Ça a été discuté.

M. DOUCET : Lors de l'AMM ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui.

L'étude Re-Ly, avec ses 18 000 patients, a permis de faire une étude à posteriori sur les interactions des médicaments utilisés dans l'étude en question, qui n'étaient pas dans le dépôt d'AMM initial dans les thromboses post-orthopédiques. Donc, c'était là tout l'intérêt. Or, on n'avait pas ces données avec la dronédarone. Le jour où on aura des données issues d'une étude à grande échelle avec la dronédarone et qu'on sera en mesure de dire qu'il y a problème ou qu'il n'y a pas de problème, on agira exactement en conséquence.

Pour le moment, on est obligé de se baser sur la PK. Justement, je prends le contrepied de ce que tu as dit : quand on donne une AMM, on n'a que des données PK et biochimiques pour anticiper un risque. A contrario, on est souvent beaucoup plus en principe de précaution et en IAM tous azimuts au moment de l'AMM que lorsqu'ensuite, l'utilisation en clinique nous permet d'avoir le recul suffisant pour dire qu'il y avait un risque qu'on avait extrapolé, mais qui n'est pas si réel que ça.

M. DOUCET : Si je comprends bien, le RCP fait quand même mention du risque, mais pas assez à ton avis si j'ai bien compris. C'est ça ?

Evaluateur de l'Afssaps : On aurait bien aimé une contre-indication pour toutes les raisons qui sont évoquées dans le PV. On a une association déconseillée. On est déjà très content puisque tous les autres médicaments inhibiteurs de la P-gp ont une précaution d'emploi, voire pas de précaution d'emploi du tout dans cette indication de fibrillation auriculaire parce que là, au contraire, on craint un sous-dosage. A l'inverse de l'orthopédie où on craint un surdosage et où préfère diminuer les doses. Dans la FA, on préfère être un poil surdosé qu'être sous-dosé, à cause du risque thrombotique.

M. VITTECOQ : Je me tourne vers le cardiologue, Claude. Comment la communauté des cardiologues va réagir par rapport à ce RCP ?

M. THERY : Je découvre. Je ne savais pas cette affaire-là. C'est une association qui, effectivement, sera certainement fréquemment proposée. L'association d'un nouvel anticoagulant qui est le dabigatran et puis d'un antiarythmique qui est la dronédarone. Donc, je crois que c'est important de le signaler.

J'ai du mal à saisir l'importance du phénomène. Ça augmente un petit peu l'effet de l'anticoagulant ? Ça double ?

M. VITTECOQ : Parce qu'il y a plus d'accidents hémorragiques. Donc, il faudra qu'il soit rapporté si on veut évaluer le phénomène.

M. THERY : Ça double. Je n'arrive pas à comprendre l'importance du phénomène en clinique. Il y a eu des accidents, il y a eu quelque chose ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non.

M. THERY : Il n'y a rien du tout pour le moment.

M. VITTECOQ : On est dans un principe de précaution. La pharmacocinétique plaide pour imaginer qu'il y a un sur-risque hémorragique.

M. THERY : J'enregistre, c'est tout.

M. VITTECOQ : Tu enregistres, mais tu es bien informé. Mais ma question est : la communauté des cardiologues en France, et d'ailleurs les médecins, il faut probablement qu'on ait une réflexion sur comment... Il y a un sur-risque hémorragique.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est vraiment un problème d'indication et de contexte dans ce cas-là.

M. VITTECOQ : L'idéal est de donner de la Cordarone, on l'a compris, on est d'accord. Mais « ce qui se conçoit bien s'énonce clairement et les mots pour le dire arrivent aisément ».

M. THERY : Et pour amiodarone ?

Evaluateur de l'Afssaps : Seulement de 60 % et on a levé la précaution d'emploi après analyse des événements dans Re-Ly, sous amiodarone versus non amiodarone. On a carrément levé la précaution d'emploi. Elle n'existe plus.

M. BERGMANN : Si je me souviens bien, la biodisponibilité du dabigatran est très faible. Je crois que c'est un médicament qui a une faible disponibilité, donc une grande variation d'absorption intestinale. On va vérifier.

M. LECHAT : Je ne me souviens pas, je n'ai pas cette notion qu'elle soit si basse que ça, je ne crois pas.

Pour résumer, dans Re-Ly on a des données avec l'association dabigatran amiodarone. On a pu conclure en disant qu'il n'y avait pas d'impact clinique sur le groupe de patients qui avaient l'association, qu'il n'y avait pas de sur-risques et donc, on n'a pas mis la contre-indication.

En revanche, on n'avait pas de données cliniques dans Re-Ly avec la dronédarone puisqu'elle n'était pas sur le marché à l'époque de l'essai. La dronédarone n'est que récemment sur le marché.

Effectivement, il y a cette interaction en dehors du dossier avec dronédarone dabigatran, interaction pharmacocinétique. Donc là, c'est une question du niveau d'appréciation entre les différents pays. Nous étions plutôt favorables pour mettre une contre-indication parce qu'on trouvait que déjà, avec la dronédarone, il y avait pas mal de problèmes, ce n'était pas la peine d'en rajouter et qu'il y avait cette alternative avec l'amiodarone. C'est la position qu'on a défendue.

On a été en partie suivi puisqu'il y a eu une association qui est déconseillée. Simplement, on n'a pas été jusqu'à la contre-indication.

M. VITTECOQ : Le problème, c'est la vraie vie et les gens âgés. Donc il faudrait qu'il y ait une information.

M. DOUCET : C'est avec l'âge. Est-ce qu'il y a un message fort pour les personnes âgées ?

M. LECHAT : Pour les personnes âgées, comme je te l'ai dit tout à l'heure, c'est surtout avec les personnes très âgées, au-delà de 80, où il y a un risque et que tu as une proposition de réduction de la dose. Mais d'après les données, entre 75 et 80, on reste à 150mg deux fois.

M. LIEVRE : Le problème est surtout qu'avec le dabigatran, on n'a pas de suivi de la coagulation comme on l'a avec les AVK. C'est surtout cela.

M. LIEVRE : Le danger est qu'en absence de suivi de la coagulation, on s'aperçoit qu'il y a surdosage quand le malade saigne et non pas avant que ça saigne, comme quand on fait des INR régulièrement.

Mme DENNINGER : Oui, mais la marge thérapeutique du dabigatran est beaucoup plus large que pour les AVK. Le problème des AVK est que la marge est très étroite. C'est pour cela qu'au départ, il n'avait pas été conseillé du tout de surveillance biologique du dabigatran. Là, on réclame un test pour le risque hémorragique, mais autrement, il n'y a pas de surveillance.

M. LIEVRE : Ce n'est pas tellement une question de marge thérapeutique, c'est essentiellement l'absence d'interaction avec la nourriture, avec beaucoup d'autres facteurs qui font que l'effet du dabigatran est beaucoup plus prévisible que celui des AVK qui fluctue énormément. C'est surtout cela parce qu'avec les AVK, quand on regarde ce qui se passe réellement, il y a des patients qui ont des INR extrêmement élevés et qui n'ont pas pour autant d'hémorragie. La différence tient surtout à une pharmacocinétique et à l'absence d'interaction, avant tout.

Mme DENNINGER : Mais on a bien montré que la plus grande cause de variabilité de réponse aux AVK était les polymorphismes génétiques. C'était les types génétiques métaboliques des patients, avant la nourriture. Bien sûr il ne faut pas manger n'importe comment. Quand les patients ont une nourriture

équilibrée, c'est finalement peu influent, beaucoup moins que la personnalité du patient, en fait, sur le plan génétique.

M. VITTECOQ : On ne va peut-être pas trop allonger le débat. J'attire l'attention malgré tout : il y a une alerte qui est réelle, il y a un sur-risque hémorragique qu'il faut qu'on réussisse à capter. Je ne sais pas comment. Il faut que le système soit optimisé. On sait que c'est difficile parce que simplement, quand on l'aura constaté...

Et puis à la limite, il ne vaut mieux pas avoir d'hémorragie. Donc, il faudrait peut-être informer sur ce sur-risque. Comme tu disais, à la limite, il y a une alternative qui est de ne pas donner le médicament en question.

Tu as encore d'autres points ou c'est fini ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je voulais juste dire que l'état Rapporteur ne proposait pas d'adaptation posologique du tout. Donc, on est revenu de loin.

M. DIQUET : Moi, cela concerne ce même relevé d'avis du n° 94. Un commentaire sur un phrasé qui est un petit peu ambigu dans les modifications de libellés et les IAM supprimés. Ça concerne IMAO + tramadol. « Le niveau de cette interaction semble excessif au regard d'associations similaires qui ne bénéficient que d'une à prendre en compte, comme les IRS et les IMAO-B. »

L'esprit est probablement que comme il n'a pas été retrouvé d'éléments cliniques, on dégrade la contre-indication, mais ça n'est pas très clair dans la rédaction.

Et puis surtout, c'est une question, cette fois concernant, le chapitre neurologie avec l'élétriptan. Il y a un avis défavorable au fait de mentionner cette interaction entre l'élétriptan et les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4.

Dans le rappel, il est bien écrit que l'augmentation de l'exposition de l'AUC est d'un facteur 6. On a bien entendu tout à l'heure au début de l'exposé que dès une augmentation d'un facteur 3, on commençait à se préoccuper. Je trouve que sous l'argument qu'il n'y a pas de cas rapportés ni publiés mais peut-être que ça n'a pas été publié, cela ne veut pas pour autant dire que cela n'existe pas.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est une question de marge thérapeutique.

M. DIQUET : Une augmentation d'un facteur 6, c'est comme si on donnait six fois la dose avec cette molécule...

Evaluateur de l'Afssaps : Je suis bien d'accord Bertrand. Tu sais que quelques fois, le bosentan augmente de 50 fois. C'est-à-dire que tu prends 50 comprimés et tu n'as pas de traduction clinique.

M. DIQUET : Je sais bien, mais ce n'est pas parce que d'autres sont susceptibles d'augmenter 1 000 fois que celui-là n'est pas capable d'entraîner des pépins. La firme a fourni 15 fiches qui ne sont pas documentées.

Donc, dire que la marge thérapeutique des triptans, en termes d'interaction pharmacocinétique... Déjà c'est une expression qui est ambiguë parce que la marge thérapeutique, ce n'est pas seulement la cinétique. C'est aussi les faits.

Il me semble (c'est la question qu'avait posée le CRPV de Rennes) qu'il faudrait peut-être explorer davantage l'avis défavorable à l'inclusion de cette mention. Il n'est pas en l'état actuel critiquable, mais cela nécessite quand même d'en savoir un peu plus. Parce qu'augmenter six fois la dose pour un triptan, il doit bien y avoir des vaisseaux dans l'organisme où, quand ils sont exposés à six fois la dose, ça doit serrer un peu.

Evaluateur de l'Afssaps : Ça fait 12 ans qu'on attend de voir si ça explose, et il ne s'est rien passé.

On a été très prudent dès le départ et on constate qu'avec les triptans, c'est un peu comme avec les dihydropyridines : il n'y a pas vraiment de traduction clinique de la PK ; alors qu'on va assister peut-être aussi à des infarctus du myocarde sans variation cinétique. Il n'y a pas vraiment de relation concentration-effet avec les triptans.

M. DOUCET : Encore un dernier point qui est peut-être une remarque idiote. Je m'en excuse d'avance. Compte tenu de l'arrivée sur le marché de nouvelles classes d'anticoagulants (je vois sur l'histoire de la noscapine + anticoagulants oraux), est-ce qu'on peut maintenant dire Noscapine + anticoagulants oraux ?

C'est peut-être idiot ma remarque, parce que je n'ai aucune notion précise sur le plan pharmacologique sur le dabigatran.

Evaluateur de l'Afssaps : Dans le Thesaurus, les anticoagulants oraux comprennent la warfarine, la fluindione, la phenprocoumone, c'est-à-dire ceux qu'on a appris quand on était petit.

M. VITTECOQ : Ce n'est plus la réalité.

M. DIQUET : Est-ce que cela ne risque pas d'entraîner pour le prescripteur une notion d'imprécision ? Ou au contraire, d'être rassuré à tort ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non, parce que le Thesaurus décline dans les bases de données françaises les molécules concernées. C'est une base de données, n'oublie pas.

M. DOUCET : Dans les RCP, il est bien marqué « interaction avec anti-vitamines K » pour les produits maintenant, parce que je crois que dans certains RCP, ça doit être « anticoagulant ». Je ne sais pas, je n'ai pas regardé tous les RCP de tous les médicaments, mais c'est peut-être une nuance à apporter.

M. VITTECOQ : C'est essentiel. Il faut se mettre du côté lecteur qui est le médecin prescripteur. Il faut qu'il sache précisément en fait.

Tu parlais de quand on était petit, mais dans quelques années, ce sera différent.

Mme DENNINGER : Jean a absolument raison, c'est indispensable de préciser s'il s'agit des antagonistes de la vitamine K. On avait eu le même problème avec les pilules contraceptives qui ne contiennent pas toutes la même chose. Il y a les pilules qui contiennent des œstrogènes et les pilules qui n'en contiennent pas. Pilule n'égal pas forcément œstrogène.

M. VITTECOQ : Il faut y réfléchir également.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y avait un taux d'hospitalisation, avec les centres de sevrage, gravissime chez des patients qui prenaient à la fois de la méthadone et de la naltrexone et on a décidé d'étendre cette contre-indication aux morphiniques antalgiques, car on pense que les patients qui prennent des antalgiques morphiniques sont en général assez rarement traités en même temps par Revia.

M. VITTECOQ : Il y en a eu quand même.

Evaluateur de l'Afssaps : On n'a pas d'étude qui prouve l'efficacité de cette association.

M. BERGMANN : A la fois, ce n'est pas exceptionnel.

M. VITTECOQ : Sur la rareté, c'est cela.

Evaluateur de l'Afssaps : Donc vous souhaitez que perdure une association déconseillée qui ne verrouillerait pas la prescription chez des patients traités par antalgiques morphiniques – en général, les patients cancéreux – chez qui on traiterait également un sevrage alcoolique et chez qui le risque par antagonisme est d'augmenter les doses du morphinique ?

M. BERGMANN : Les morphiniques, y compris les paliers 2 ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non. Là, je parle des paliers 3.

M. VITTECOQ : L'information que tu donnes là, que je ne connaissais pas, était très importante. Il faut peut-être qu'on y réfléchisse. On ne va peut-être pas trancher ça tout de suite. Cela concerne les spécialistes des soins palliatifs, beaucoup de gens, les anesthésistes, les généralistes et le milieu des addictologues. Donc, c'est une information très importante.

Evaluateur de l'Afssaps : Ça reste un médicament pour lequel si tu augmentes la dose, tu es quand même moins à risque que quand tu augmentes avec la morphine ou avec le...

M. BERGMANN : Un alcoolique un peu cirrhotique accumulera bien la codéine. Si en plus, il y a une potentialisation avec la naltrexone, on a par exemple des risques de somnolence non négligeables. Non ?

M. VITTECOQ : Je propose qu'on fasse un sursis à statuer et qu'on remette ça parce que c'est un sujet un petit peu explosif, sensible.

Il y a une adaptation posologique qui est faite. Donc sur le fond, c'est un risque dans le bon usage du médicament qui est, à mon avis, prévenu. De ce que je vois des transplantés, ils sont suivis sur leur concentration plasmatique.

Je pense que c'est un point d'information pour le milieu des transplantés. Ce n'est pas forcé de faire une lettre à tous les médecins généralistes, mais les transplantés, je ne sais pas si l'information est passée.

Bien sûr qu'ils y sont sensibles. Quand tu dis dans une commission d'AMM qu'il y a un risque de rejet de greffe, ça fait tilt parce que si on greffe des organes, ce n'est pas pour qu'ils soient rejetés.

Donc, à la limite, il faut peut-être informer le milieu de la transplantation que cette interaction-là est... C'est mieux d'informer.

S'il n'y a pas de commentaires particuliers, on va considérer que tout est approuvé pour le Thésaurus.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

M. VITTECOQ : Maintenant, on passe au groupe rhumato ?

Evaluateur de l'Afssaps : Le dossier est reporté.

▪ **Médicaments Anti-Infectieux**

Evaluateur de l'Afssaps : C'est une deuxième vague de reconnaissances mutuelles du laboratoire Galderma pour une doxycycline faiblement dosée indiquée dans la réduction des lésions papulo-pustuleuses chez les patients atteints de rosacée faciale.

En fait, le produit est utilisé à dose anti-inflammatoire et non pas anti-infectieuse, avec des taux plasmatiques qui restent en dessous des taux nécessaires à l'activité antibactérienne.

Le dossier repose sur deux études de contre-placebo pivotales qui montrent une efficacité tout à fait nette. L'avis est un avis favorable.

M. VITTECOQ : J'avais tilté parce qu'au début, j'avais compris qu'on n'en voulait pas en France et après, tout d'un coup, j'ai pris note qu'on en voulait bien. En fait, c'est le résultat d'étude qui a tout changé. C'est cela ?

Evaluateur de l'Afssaps : Lors de la première vague de PRM, il avait été demandé une étude complémentaire au laboratoire qui a déposé le protocole et réalisé l'étude.

M. REVEILLAUD : A propos de ce même produit, page 296, je voudrais qu'on revoit un petit peu la phrase au 4.4. C'est un peu mal dit.

La première phrase dit que ce produit contient de la doxycycline dans une formulation conçue pour obtenir des taux plasmatiques inférieurs au seuil microbien ; on comprend. La deuxième phrase m'inciterait à ne pas l'utiliser puisque ce produit ne doit être utilisé que pour des infections dues à des micro-organismes sensibles à la doxycycline.

J'aurais envie de dire plutôt : de traiter d'autres infections dues à des micro-organismes et nécessitant des doses supérieures ou d'autres présentations ; parce qu'on voit des ordonnances pour l'acné à 5 mg déjà. C'est évident qu'il faut aussi préciser qu'il y a d'autres pathologies, chlamydiae et autres, qui nécessitent d'autres doses.

C'est mal dit cette phrase. Est-ce qu'on pourrait la reformuler ?

M. VITTECOQ : Pour traiter une reconnaissance mutuelle, on peut modifier le RCP ?

Evaluateur de l'Afssaps : Il faut qu'on vérifie avec la version anglaise du RCP, voir si la remarque de M. REVEILLAUD peut être prise en compte, si c'est un problème de traduction. Dans tous les cas, on sera quand même obligé de respecter le RCP approuvé lors de la procédure anglaise.

M. VITTECOQ : Il n'est pas utilisé pour les chlamydiae par exemple, à cette dose-là qui n'est pas la dose thérapeutique. En fait, à vrai dire, c'est une cycline qui n'est pas une cycline. C'est une cycline immunostimulante, immunomodulante et qui n'est pas antibiotique.

Evaluateur de l'Afssaps : Tout à fait. Donc, on va vérifier la traduction comme le proposait David, pour voir si on ne peut pas renforcer le sens dans ce que vous proposiez.

M. REVEILLAUD : D'un autre côté, on donne aussi de la doxycycline à 50 mg dans de l'acné au long cours. Qu'est-ce qui m'empêcherait de le donner à 40 mg au long cours, pour de l'acné non rosacée ? Est-ce que je suis hors AMM si je fais de l'acné non rosacée avec 40 mg ?

M. VITTECOQ : Bien sûr, mais est-ce que tu serais efficace ? C'est autre chose. C'est une cycline à 40 mg, c'est tout. On va donc revoir le RCP.

Il a été vu dans le GTA ou pas ? Mais c'est Robert qui l'avait vu, non ?

Evaluateur de l'Afssaps : Excusez-moi. Pour ce dossier-là, je vois que M. JACQUOT et que M. MONTAGNE sont absents. Je vais demander à M. BIOUR de sortir de la salle, s'il vous plaît.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est juste une légère modification du 4.2 des Claforan IM-IV qui demande l'ajout de la voie préférentielle chez l'enfant qui est la voie intraveineuse. Il précise aussi la durée de l'injection directe qui n'était pas précisée avant et les risques d'arythmie, mais qui avaient déjà préalablement été acceptés par le CRPV dans une précédente DMI.

Donc, ce sont juste deux petites modifications mineures pour le 4.2 de ces spécialités IM-IV Claforan.

M. VITTECOQ : D'accord. Pas de commentaires ?

- **Médicaments Radiopharmaceutiques et de Diagnostic**

Evaluateur de l'Afssaps : Excusez-moi. En fait, si on pouvait juste commencer par le dossier Adénoscan parce que M. BIOUR est déjà sorti de la salle ; pour éviter de le faire revenir et ressortir.

M. TALBOT : Le dossier Adénoscan est assez simple. C'est de l'adénosine. Et l'adénosine est un produit qui est utilisé pour créer l'équivalent d'une épreuve d'effort. C'est-à-dire que quand les patients ne peuvent pas pédaler ou faire un effort physique, on leur fait un effort pharmacologique. On peut alors utiliser l'adénosine ou un autre agent car il existe plusieurs autres produits aux propriétés similaires mais à la cinétique différente. L'adénosine est un produit qui sert de test provocateur.

Le changement du RCP est mineur. Pour la révision quinquennale de l'AMM du produit, on a fait un retour sur sa tolérance en analysant les PSUR, on a un petit peu changé la fréquence des effets secondaires, bien connus et attendus, mais rien de profond dans l'indication.

L'indication reste la même : c'est-à-dire le test de provocation pour remplacer un test d'effort ou en complément à un test d'effort.

Ça peut être utilisé aussi pour tout type d'examen complémentaire par exemple la scintigraphie, mais également l'échographie, au lieu de « l'écho-dobu ». On peut faire aussi de l'adénosine avec l'IRM dans certains cas.

Voilà. Rien de nouveau sur le fond.

M. VITTECOQ : Ok. Je n'ai pas de commentaires. On va demander à Michel BIOUR de revenir.

M. TALBOT : Pour la minute radioactive, cette fois-ci, on va essayer de faire un rapprochement entre les dossiers pour que ce soit un petit peu plus intéressant, brièvement. Donc, ce sont les nucléides radioactifs de l'iode qui ont été mis doublement sous les feux de la rampe ces derniers temps.

Comme vous le savez, ces nucléides radioactifs de l'iode peuvent être utilisés à titre thérapeutique ou à titre diagnostique. On n'utilise pas les mêmes radionucléides, c'est-à-dire les mêmes nucléides radioactifs de l'iode dans les deux cas.

L'ambiguïté du premier dossier est un petit problème que je vais essayer d'expliquer brièvement. Il s'agit de l'iodure 131 de sodium GE Healthcare, solution injectable. C'est un produit qui est de l'iode 131, c'est-à-dire le plus toxique des nucléides de l'iode qu'on a en médecine et qu'on utilise normalement et uniquement pour faire du traitement. Vous savez que c'est l'un des traitements de référence dans le cancer de la thyroïde : on sauve des patients métastatiques de cancers de la thyroïde avec l'iode 131.

Le problème est que ce produit-ci est conditionné à des activités tellement faibles qu'on pourrait l'utiliser pour faire des examens diagnostiques parce que ce n'est pas cher, moins que l'iode-123. C'était possible en 1992 lorsque l'iode-131 a été enregistré au niveau européen. On estime maintenant en France, en Allemagne et dans les pays de l'ouest de l'Europe que l'iode 131 ne doit plus être utilisé pour faire du diagnostic.

A partir de là, il y a un risque de polémique avec GE Healthcare parce que nous avons émis un avis défavorable pour la possibilité d'utiliser le produit pour faire du diagnostic du fait de la faible activité qu'il propose. Le laboratoire ne revendique pas explicitement des indications diagnostiques mais les activités qu'ils proposent ne sont pas compatibles avec les activités thérapeutiques. Pourquoi ce radionucléide thérapeutique à ces activités : ce n'est pas pour traiter d'hyperthyroïdie et ce n'est pas pour traiter du cancer ?

Certains, autrefois, utilisaient l'iode-131 pour faire des études dosimétriques, c'est-à-dire pour savoir exactement quelle activité d'iode-131 utiliser ensuite en thérapeutique. On injectait une activité dite traceuse

d'iode 131 pour voir et faire des calculs. On réplique à ça qu'on peut parfaitement le faire avec de l'iode 123 qui est non cytotoxique et qui doit être utilisé pour faire du diagnostic.

Voilà où on en est.

A l'heure actuelle, le groupe a trouvé une « astuce » pour être enfin éclairé sur cet usage : comme le produit n'est pas très rentable, qu'il n'intéresse pas massivement les laboratoires et que le dossier qui a été fourni est de qualité 1992, on leur demande de commencer par faire un dossier qui démontre qu'il y a encore un intérêt diagnostique à ce produit à l'heure actuelle dans les pays développés.

On va poursuivre avec un autre point connexe dont j'avais déjà parlé la dernière fois, qui est l'intérêt de saturer la thyroïde par de l'iode froid avant de réaliser des examens diagnostics comportant l'administration d'iode radioactif. C'est un sujet d'actualité. Donc, lorsqu'on va injecter un produit contenant de l'iode radioactif, évidemment, il faut d'abord s'assurer ce n'est pas la thyroïde qui est visée par l'examen ou le traitement, parce que pour traiter un cancer de la thyroïde et ses métastases, il ne faut surtout pas saturer par de l'iode froid, bien entendu.

Par contre, lorsqu'on veut par exemple faire un examen du cerveau il vaut mieux saturer la thyroïde. Et c'est le cas de Datscan qui recherche la biodistribution des transporteurs de la dopamine par un produit qui contient de l'iode 123 (celui qui est utilisé pour le diagnostic : le « pas trop agressif »). Il était écrit dans les RCP qu'il fallait saturer la thyroïde parce qu'il y a toujours un peu d'iode 123 qui est libre ou qui se libère. On disait qu'il fallait la saturer en administrant de l'iode une fois, deux fois et peut-être plus. Le laboratoire a demandé qu'on révisé cela à la baisse, c'est-à-dire qu'on évite de trop saturer la thyroïde.

La France avait pris l'initiative de leur demander un vrai dossier, car au départ c'était... » Vous savez bien que ça ne sert à rien de trop saturer la thyroïde ». France a pris l'initiative de demander un vrai dossier, en disant : faites une étude bénéfique/risque. Le bénéfice d'une saturation plus courte est que la pathologie entraînée par une surcharge iodée existe ; on en sait quelque chose : l'induction d'hyperthyroïdie, l'induction d'hypothyroïdie. Le risque est d'irradier plus la thyroïde si elle n'est pas assez saturée.

Ils ont fait cette étude. Ça a été regardé au niveau international et par notre groupe et aussi par les spécialistes de radioprotection. La conclusion est claire : on saturait trop. Donc à l'heure actuelle, on a accepté d'écourter la saturation iodée.

Pour terminer dans l'iode 131, il y a Theracap. Theracap est de l'iode 131 à forte dose pour traiter soit le cancer de la thyroïde, soit l'hyperthyroïdie. Le laboratoire propose des gélules de plus petite taille pour qu'elles soient plus faciles à avaler. On a donné un avis favorable.

Je pense qu'on a fait à peu près le tour des dossiers pour lesquels il y avait des conséquences cliniques. Les autres sont des dossiers purement pharmaceutiques avec des changements de contrôle d'impureté, des changements de bouchons, des changements de sites et de fabricants, en bref, des choses que je n'ai pas trop la compétence pour vous commenter.

L'évaluateur de l'Afssaps est là si vous avez des questions sur ces points. Merci.

M. VITTECOQ : Non. Pas de commentaires. On est d'accord avec la sagesse du groupe.

▪ Rapport Public d'Evaluation

Evaluateur de l'Afssaps : Ça va être rapide. C'est juste un rapport public d'évaluation pour une AMM qui a été octroyée fin 2009 pour la nouvelle immunoglobuline du laboratoire LFB Clairyg. Si vous avez des commentaires sur le rapport public d'évaluation, allez-y, et cela sera envoyé ensuite à la firme après validation par la commission d'AMM.

Je ne vais pas m'étendre sur le dossier d'AMM puisqu'il a déjà été vu.

M. VITTECOQ : Dans un rapport, on ne voit pas l'AMM. Ce qu'on voit est la communication autour du...

Evaluateur de l'Afssaps : Voilà, exactement.

M. VITTECOQ : Commentaires ou pas non ? Tout le monde l'a vu ou pas ?

M. PRUGNAUD : Sur l'ordre du jour, il est marqué « intravasculaire ». C'est peut-être mieux que ce soit « intraveineux ».

Evaluateur de l'Afssaps : C'est le nom de la classe ATC, en fait.

M. PRUGNAUD : Pardon.

M. VITTECOQ : On va se donner peut-être jusqu'au début de la semaine. Si lundi ou mardi, il n'y a pas eu de commentaires divergents ou autres, on considère que c'est approuvé. S'il y a des commentaires à faire, on les envoie à David, d'accord ?

Il y a l'Antarène. Mais on a eu le document donc même topo. Tu as des commentaires ?

M. DOUCET : Je ne me souviens plus... L'AMM est accordée donc on ne revient pas là-dessus, mais est-ce qu'on ne doit pas mettre dans le rapport quelques petits bémols parce que quand on voit apparaître des études avec 40, 60 patients en ce qui concerne une étude sur la douleur avec ibuprofène et codéine...

On a l'impression que c'est clair : bénéfice/risque positif, d'accord. Mais cela ne repose quand même pas sur un dossier d'une solidité à toute épreuve. Est-ce que ce rapport ne pourrait pas avoir un bémol, en ce qui concerne la méthodologie ? En disant que malgré la méthodologie qui laisse peut-être à... Je ne sais pas, il y a une question de termes, c'est difficile.

Là, on a l'impression quand on le lit : c'est bon, c'est parfait. Quand on regarde de près, je ne suis pas très convaincu, mais je ne vais pas revenir dessus, cela a été accordé. J'ai été à l'AMM à ce moment-là. C'est le fait de pouvoir ne pas se faire forcément critiquer sur la conclusion : on a l'impression que c'est vraiment clair.

Là, par exemple, le rapport bénéfice/risque finalement, on regarde les données, il n'y a pas de problème. C'est effectivement un bénéfice/risque favorable. Ou alors, il faudrait qu'on puisse, dans les études, dire qu'une étude avec 195 patients, ça va encore, mais quand il y en a 60 avec 22 ans d'âge moyen, 22 ans et demi...

M. VITTECOQ : Ce que je te propose, Jean : fais tes commentaires comme tout le monde et puis, même chose, vous les renvoyez à David.

M. DOUCET : C'est une question de méthodologie des rapports.

M. VITTECOQ : Oui, mais le rapport est fait parfois pour porter de la nuance et éclairer les lecteurs sur des points de la décision qui a été prise. Tu fais tes suggestions.

M. BERGMANN : Le rapport, dans ce point du rapport bénéfice/risque, il dit simplement que le rapport bénéfice/risque est supérieur à celui de chacun des composés utilisés seuls.

C'est vrai parce que je pense que le fait que l'association des deux est meilleure que la codéine seule et l'AINS seule est démontré. Donc, je trouve que c'est relativement fidèle au dossier et c'est évident qu'une association, AINS codéine aujourd'hui est plutôt bienvenue. Le niveau de preuve, la qualité des études n'est pas extra, mais c'est quand même une association bienvenue.

M. DOUCET : Je ne reviens pas là-dessus, mais il y a un truc qui me surprend : c'est le choix des dosages. Finalement et normalement dans les associations toutes faites, on devrait pouvoir arriver au maximum des deux composants et là...

M. VITTECOQ : C'est la discussion au moment de l'AMM, on l'a eue.

M. DOUCET : Alors, après c'est peut-être plus une question de transparence, de discussion de commission de transparence là-dessus.

M. VITTECOQ : Ecris tes commentaires parce qu'il faut que le groupe de travail réfléchisse, analyse les choses et voie ce qu'on peut optimiser.

▪ **Médicaments Génériques**

M. VITTECOQ : D'accord. Après, ce sont les génériques, Anne ?

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a des dossiers de Biogaran. Donc, il faudrait que Messieurs MARZIN et CLAUDE sortent de la salle.

Mme GAYOT : Sur table, on n'a que les relevés qui ont fait l'objet d'un avis favorable des projets de rejet. Il y a d'autres dossiers qui ont été examinés et qui font l'objet de mesures d'instruction, mais qu'on n'a pas sur table.

Il n'y a rien de particulier. Il y a un projet de rejet pour une étude de bioéquivalence de Valsartan.

Ce qu'on peut noter, c'est que concernant le paracétamol, il n'y a plus de laboratoire en Europe qui synthétise le paracétamol. Il est toujours synthétisé en Chine et il n'y a plus de producteur européen.

Et puis, le premier générique d'Hextril, un bain de bouche. Comme la composition est identique, cela n'a pas posé de problème de bioéquivalence. Donc, c'est générique.

M. VITTECOQ : Ok. Merci Anne. David ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est le groupe de travail médicaments biologiques.

▪ **Modification pharmaceutique**

M. DENNINGER : Pour un remplacement du kit d'identification biochimique des lots de semences de Clostridium tetani, le laboratoire proposait de remplacer le système Vitek, méthode automatique, par un système API, méthode manuelle. La justification n'est pas donnée, les validations sont incomplètes, les critères d'acceptation pour l'identification ne sont pas précisés. Cela concernait les vaccins Act-Hib, Tetract-Hib, Pentaxim et Pentavac.

C'était le 22 mars pour les vaccins. Le reste, c'était favorable.

On avait ensuite le groupe 411 du 14 décembre 2010. En ce qui concernait les vaccins Mutagrip, Vaxigrip, Vaxigrip enfant et TétagriP, le groupe GTBB a émis un avis favorable malgré des questions résiduelles. C'était une procédure de reconnaissance mutuelle et nous étions rapporteurs. Cependant, le laboratoire s'est engagé à mettre en application les décisions qui feront suite aux discussions qui auront lieu à l'EMA sur le contenu en antigène neuraminidase et son identification.

La variation a été approuvée au niveau européen le 13 avril 2011. Donc, on attend que le laboratoire mette en application les décisions qui feront suite aux discussions. Il n'y a pas d'avis particulier.

Il y avait une question à signaler pour le GTBB 414 du 22 mars pour la Fibrogammin. Il a été émis un avis favorable par l'Agence, bien que le groupe GTBB ait émis auparavant un avis défavorable, considérant que le sertissage du produit lyophilisé devait être réalisé au plus proche du remplissage. Il y avait en effet plus de 100 heures d'attente entre le produit lyophilisé bouché, mais non serti, donc ouvert à tous les vents. Cet aspect, cependant, n'étant pas évoqué dans l'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication, ce point n'a pu être retenu, et selon l'Agence seul un avis favorable peut-être proposé d'un point de vue de la qualité intrinsèque du médicament.

. Cet avis favorable a été décidé après. Le groupe GTBB avait émis un avis défavorable. Donc, c'est juste un signalement.

Pour Imogam Rage, on avait émis un avis défavorable sur le point suivant : le test qui contrôlait les anticorps anti-hépatite B devait être maintenu, étant considéré comme un bon indicateur de la stabilité et de la structure fonctionnelle des immunoglobulines.

Pour Tetanea, on a un relevé d'avis qui est un peu complexe. Donc, c'est un avis favorable avec de nombreuses clarifications sur le plan développement du procédé de fabrication, surtout la formulation de lots. Mais il semble évident que ce sont des précisions qui manquent.

Pour Survanta, plusieurs demandes, et pour un point précis : une mesure d'instruction, parce que des produits qui ont une activité avaient été classés en excipients. Donc, ça n'allait pas du tout. Une mesure d'instruction a été donnée pour le reclassement de ces différents composants en dehors des excipients.

Sinon, tout le reste, c'était favorable. Je vous épargne le détail.

Mais pour Fibrogammin, c'est quand même un petit peu ennuyeux : on est obligé de donner un avis favorable tout simplement parce qu'on n'a pas de règles. Ce n'est pas majeur, mais c'est quand même ennuyeux sur le plan pharmaceutique qu'un produit reste lyophilisé, non bouché avec sécurité totale, pendant plus de 100 heures

Mme GAYOT : La nouvelle annexe des BPR indique que le sertissage doit être effectué dans une catégorie particulière d'heures. C'est ce qui est dans le nouvel index des BPR.

M. PRUGNAUD : Là, c'est le cas aussi. Les produits restent en classe A dans une classe B. Donc, effectivement, au niveau du groupe, on peut simplement souligner qu'il serait préférable d'opérer au plus près en termes de temps le sertissage de l'opération de bouchage. Mais effectivement, on peut comprendre que pour des problèmes de durée, lorsqu'il y a un nombre extrêmement important de flacons à traiter, ces opérations puissent prendre un temps supérieur.

C'est réglementairement conforme aux bonnes règles.

Plutôt qu'il y ait un problème d'enregistrement au niveau de l'AMM, je pense que c'est plus un problème d'inspection après et de contrôle que les opérations qui se déroulent et les déclarations qui sont faites au niveau de l'industriel soient correctement faites.

C'est plus du ressort de l'inspection. Les bonnes pratiques de fabrication sont du ressort de l'inspection.

M. VITTECOQ : S'il y avait plus de laisser-aller, ce serait pire.

M. DENNINGER : Il faut signaler surtout la discordance entre les deux avis parce que si quelqu'un se plonge dans le dossier, ça peut paraître incompréhensible.

M. VITTECOQ : Réglementairement, on est dans les clous, mais disons que c'est un appel à la vigilance pour ce qu'il faut éventuellement respecter.

Je crois qu'on a fait le tour non ?

On va dire que le reste de l'ordre du jour, si vous êtes d'accord, est approuvé. Sans commentaire ?

C'est approuvé. Merci beaucoup.

Commission d'AMM du 28 avril 2011

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-Présidents :

M. Jean-François BERGMANN

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRE TITULAIRE	MEMBRE SUPPLEANT
Véronique ANDRIEU	Jean BERNADOU
Didier ARMENGAUD	
Jacques BELEGAUD	
Jean-François BERGMANN	
Michel BIOUS	
Marie-Claude BONGRAND	
Bertrand DIQUET	
Jean DOUCET	
Anne GAYOT	Philippe MAINCENT
François LIARD	
Michel LIEVRE	Claude THERY
Daniel MARZIN	Michel GUERBET
Charles MASSON	
Jean -Louis PRUGNAUD	Jean-Noël TALBOT
Olivier REVEILLAUD	Marie-Hélène DENNINGER
Christian RICHE	
Daniel VITTECOQ	
Jean-Michel WARNET	Albert TRINH-DUC
<u>REPRESENTANTS DES ACADEMIES</u>	
Jean-Roger CLAUDE	Joël GUILLEMAIN

Membres de droit

Adjoint au Directeur de l'AFSSAPS : François HEBERT

Représentant du Directeur général de l'Afssaps : Philippe LECHAT

Direction générale de la santé ou son représentant

Mme Nadine DAVID

Invités

Représentant de la Haute Autorité de Santé (HAS)

Délégation du Ministère de la Santé du Liban