

Commission d'AMM du 3 novembre 2011

VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures 07.

Monsieur VITTECOQ

Bonjour à tous. Nous commençons maintenant bien qu'il n'y ait pas encore complètement le quorum. Il manque deux personnes. Nous pouvons peut-être commencer dans les points non délibératifs par le retour du CHMP. Ça laissera la possibilité aux personnes d'arriver.

Monsieur LECHAT

Merci Daniel. Bonjour à tous.

3. RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINÉS PAR LE CHMP LORS DE LA RÉUNION DU 17 AU 20 OCTOBRE 2011

- Point sur les arbitrages européens : Actos, Protélos, AINS, Priligy

Monsieur LECHAT

Sur les arbitrages, nous avons en cours Actos, Protelos, les AINS, et peut-être un tout petit mot sur Priligy.

Sur Actos (pioglitazone), je vous rappelle le calendrier : en juin, nous avons décidé la suspension de la pioglitazone en France. La discussion s'est poursuivie en juillet au CHMP qui n'a pas suivi cette décision de suspension. Nous avons demandé la réunion en septembre du *standing committee* de la Commission européenne parce que nous avons contesté cette proposition de maintien sur le marché proposée par la Commission suite au débat au CHMP. Lors de la réunion du *standing committee* de la Commission européenne, il a finalement proposé au CHMP de modifier légèrement le libellé de l'AMM et de bien indiquer qu'il s'agit d'une seconde ou troisième indication. Il faut modifier la deuxième ou troisième ligne. Après soit l'échec ou l'insuffisance de la metformine ou les associations aux sulfamides. Lors de la dernière réunion en octobre du CHMP, cette modification de la deuxième à troisième ligne a été acceptée. Donc, la Commission européenne, par une procédure écrite, va demander aux membres du *standing committee* leur approbation sur cette proposition. Cette procédure écrite est en cours. Nous allons donc y participer. Une fois cette procédure écrite du *standing committee* terminée, la Commission européenne publiera sa décision, donc

proposition de libellé d'indications d'Actos. Je vous rappelle que nous portons par rapport au libellé précédent une restriction en fonction des facteurs de risque de cancer de la vessie, et un suivi sur l'efficacité avec arrêt si inefficacité sur l'hémoglobine A1c. Et avec ce libellé deuxième ou troisième. La Commission européenne publiera cette décision, et nous en tirerons les conséquences en termes de conditions de prescription et de délivrance.

Monsieur DOUCET

Pour reprendre l'historique, nous avons souligné le problème du rapport bénéfice/risque sur le risque global qui n'était pas uniquement le cancer de la vessie. L'Europe a pris l'option d'analyser uniquement le côté vessie. Mais je comprends mal qu'à partir de cette réflexion sur le bénéfice/risque, la conclusion soit de repasser à un étage « à un étage supérieur ». Ça sera quoi ? En trithérapie ?

Monsieur LECHAT

Ça ne change rien à l'indication. C'est le libellé qui change pour préciser que c'est une deuxième ou troisième ligne. Le libellé qui suit ne change pas. Qu'on soit en monothérapie en cas d'intolérance, en cas d'échec ou d'insuffisance d'une bithérapie, ça ne change pas les conditions de l'indication. Simplement, c'est bien clairement indiqué en tête de 4.1 que c'est une deuxième ou une troisième ligne.

Monsieur DOUCET

Donc finalement, nous ne sommes pas trop suivis dans la ligne où nous avons dit que le bénéfice était discutable par rapport à un risque global qui n'était pas négligeable. D'autre part, avec d'autres molécules qui pouvaient être utilisées à la place. L'Europe, finalement, ne change pas beaucoup, en dehors des mesures de sécurité

Monsieur LECHAT

L'Europe a décidé de garder comme niche, pour les quelques patients qui pourraient en bénéficier et qui ne sont pas suffisamment traités, de garder cette possibilité, et dans la mesure où c'est le dernier représentant de la classe, et que certains patients peuvent en bénéficier. Mais il faut les informer correctement du risque de cancer de la vessie. C'est cette philosophie-là qui a été retenue.

Monsieur DOUCET

Sans pouvoir préciser le type de patient, parce que nous n'avons pas réussi à le trouver.

Monsieur MARANINCHI

Est-ce que nous sommes en discordance ? En cohérence ? En avance ? Ou à la traîne par rapport à l'Europe ? L'avenir le dira. L'évaluation européenne est factuelle par rapport à l'ensemble des données disponibles. Ce que nous pouvons retenir, c'est que la perception du risque de cancer de la vessie n'a pas été la même qu'en France. Mais aussi la réalité de l'exposition aux bénéfices et aux risques du médicament est loin d'être la même. C'est 20 000 personnes en Angleterre, contre 200 000 en France. Nous sommes aussi une agence de sécurité sanitaire, et nous sommes aussi là pour moduler les bénéfices et les risques par rapport à l'exposition de la population. Cette commission a particulièrement travaillé sur tous les scénarios possibles pour essayer de faire bénéficier les malades, si on arrivait à les isoler, de ce type de médicament. C'est le premier commentaire. C'est pour ça que nous sommes dans le *standing committee* avec l'Allemagne. Il y a une procédure un peu nouvelle qui est aussi gênante par rapport à l'évaluation scientifique européenne puisque c'est demander un arbitrage au-delà de l'évaluation scientifique sur dossier. Le *standing committee* est un peu embarrassé par le risque de faire une contre-expertise

scientifique par rapport au CHMP qui n'aurait pas beaucoup de sens. Mais nous avons tenu à le faire. D'abord pour prendre acte que parmi les plus grands pays, certains ne voulaient pas l'utiliser. Dont acte. Après, nous respecterons bien sûr la décision de la Commission et il nous appartiendra si ce produit est commercialisé en France d'en fixer les conditions de prescription et de délivrance, qui sauf avis contraire de votre part, seront ultra-strictes. Très peu de malades seront exposés au risque, et si certains peuvent en avoir le bénéfice, ils l'auront. C'est aussi notre responsabilité. C'est vrai que nous sommes dans une commission d'évaluation. Nous voyons régulièrement des dossiers. Nous évaluons avec les éléments dont nous disposons, mais ensuite, nous devons prendre des décisions qui s'appliquent bien sûr si possible à l'ensemble de la Communauté européenne, mais aussi aux circonstances particulières de prescription, de délivrance, d'exposition, de bénéfice et de risque dans notre propre pays. C'est un peu le jeu qui peut paraître paradoxal mais il ne l'est pas. Et ça fait partie de nos responsabilités.

Je gardais ce commentaire d'introduction car c'est un sujet raisonnablement facile puisque notre décision était sur du risque. Nous aurons d'autres sujets, nous en avons déjà traité dans le passé, nous allons en évoquer aujourd'hui. C'est plutôt sur l'absence de bénéfice que nous vous consultons, car l'absence de bénéfice est-elle un risque en soi ? Ça dépend. Par rapport à toutes les capacités d'action, nous en avons de nombreuses. Notre satisfaction, c'est que la population n'est plus exposée pour l'instant et que ce n'est pas une carence d'accès aux soins pour les patients atteints de diabète. Nous ouvrons donc ce dossier. Nous en avons beaucoup d'autres en cours. Nous sommes également en train d'adapter notre capacité d'action par rapport au CHMP et à l'Europe, par rapport à notre propre organisation sanitaire. Je vous l'avais annoncé il y a quelques temps, nous sommes lancés dans la révision bénéfice/risque aléatoire systématique, et systématisé dans un certain nombre de médicaments. Nous n'allons pas aller à l'arbitrage européen systématiquement. Encore que tous ces médicaments existent à l'intérieur de l'Europe. Mais nous avons d'abord le devoir de les remettre en question et ensuite d'en tirer les conséquences. L'absence de bénéfice peut aussi être une perte de chance lorsque beaucoup de malades sont traités par un médicament alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques. C'est juste pour une mise en bouche de nos nombreux travaux.

Monsieur LECHAT

Ensuite, Protelos. Un mot. La France a demandé la réévaluation du bénéfice/risque de ce médicament. Comme c'est une procédure centralisée, c'est un article 20 qui a été lancé au dernier CHMP avec la Suède comme pays rapporteur. Les raisons sont les suivantes. C'est devant la persistance des effets indésirables type DRESS syndrom et surtout des complications thromboemboliques qui étaient déjà connues. La persistance de ces événements potentiellement graves face au bénéfice de prévention des fractures vertébrales chez la femme ménopausée, puisque l'indication de ce médicament, c'est la prévention des fractures osseuses chez la femme ménopausée. Donc, devant cette situation de persistance d'effets indésirables potentiellement graves, et l'absence de suffisante efficacité du plan de minimisation des risques, la France a demandé la réévaluation de ce bénéfice/risque au CHMP. C'est ce qu'il a fait, et nous aurons donc le résultat de cette réévaluation dans les mois qui viennent.

Juste un mot sur les AINS, les anti-inflammatoires non stéroïdiens. C'est un sujet qui est suivi par le CHMP depuis longtemps. Dans le cadre du septième PCRD, la Commission européenne avait financé une étude de pharmaco-épidémiologie sur le risque cardio-vasculaire lié aux AINS. Cette étude vient d'être publiée. C'est le groupe SOS, Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs. Cette étude a montré un sur-risque d'accident vasculaire cérébral avec certains anti-inflammatoires non-stéroïdiens, notamment avec le Diclofenac. Donc, cette mise au point et récente publication, il y a eu d'autres publications récentes qui ont alimenté le dossier, est la raison de la demande de réévaluation du bénéfice/risque de la classe par les Anglais lors du précédent CHMP. Nous sommes là aussi partis pour une réévaluation assez longue sur ce sujet particulièrement important.

Monsieur BAUMELOU

C'est vraiment un sujet d'une difficulté colossale, la réévaluation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens puisque qu'il y a de toute évidence une toxicité différente suivant les organes et suivant les molécules. Si tu prends la toxicité rénale, il est bien connu que l'acide méfénamique, fantastique inhibiteur de la synthèse rénale des prostaglandines, puisque c'est l'anti-inflammatoire du labo, à des risques rénaux considérablement plus importants. La toxicité cutanée, c'est la même chose. La toxicité hépatique est fondamentalement différente d'un anti-inflammatoire à l'autre. Comment faire ? Quelle méthodologie va-t-on utiliser pour comparer des toxicités différentielles à l'intérieur d'une classe comme celle des anti-inflammatoires ? Est-ce qu'il y a une réflexion sur ce point au niveau européen ?

Monsieur LECHAT

Sur la méthodologie, on a comparé les différentes substances, parce que comme tu l'as dit, les risques ne sont pas les mêmes, ils sont fonction des différentes molécules. Là, dans la publication, c'est le Rofécoxib et le Diclofenac qui sont pointés comme augmentant le risque d'accident vasculaire cérébral. Je pense que la réévaluation va être globale et sélective. On ne va pas supprimer les AINS, c'est évident. On va peut-être moduler. La réévaluation va simplement essayer de tenir compte des dernières publications pour les modifications d'indication et de RCP. C'est dans ce sens-là qu'il faut le comprendre.

Monsieur LIARD

L'ibuprofène en particulier et quelques autres anti-inflammatoires sont PMF au niveau européen, en France aussi. Est-ce que le sujet a été évoqué ? C'est même devant le comptoir pour certains dosages, y compris en Angleterre, en vente libre au service de la population.

Monsieur LECHAT

Non, le sujet n'a pas été évoqué, il est juste lancé. L'ibuprofène n'est pas dans l'étude pharmaco-épidémiologie. Il n'est pas pointé comme à risque cardiovasculaire particulier. Au contraire. Mais ça illustre bien le fait que nous n'allons pas traiter tous les AINS sur le même plan.

Juste un mot, ce n'est pas dans le programme mais je vous le dit quand même. Nous avons finalisé un arbitrage qui me paraît important. C'est dommage, Michel LIEVRE n'est pas là. Vous vous souvenez, ce sont les Italiens qui avaient lancé ça, comme quoi nous ne sommes pas les seuls à lancer des arbitrages, sur les ARB, les antagonistes de l'angiotensine II et le risque de cancer, notamment pulmonaire. Il y avait eu quelques signaux avec une méta-analyse sur le risque d'augmentation de cancer avec ces antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II qui sont comme vous le savez extrêmement prescrits dans l'hypertension artérielle pulmonaire et certaines insuffisances cardiaques. Donc, suite à cette publication initiale, les Italiens ont demandé à ce qu'on se penche sur la question. Ce qui a été fait. La FDA a fait également une analyse extensive de toutes les données. Et je vous le fait court, le résultat, c'est qu'en fait, il n'y a pas de risque retenu de cancer avec cette classe thérapeutique, message plutôt rassurant qui clôt cet arbitrage.

Juste un mot de Priligy puisque nous l'avons mis au programme. Priligy, c'est la dapoxétine, c'est un antidépresseur inhibiteur du recaptage de la sérotonine qui est prescrit dans le traitement de l'éjaculation précoce chez l'homme. C'est un arbitrage européen sur des reconnaissances mutuelles. Ce ne sont pas des procédures centralisées. En fait, il y a un risque avec la forte dose de syncopes, d'hypotension. Finalement, nous nous sommes accordés pour maintenir l'indication des faibles doses jusqu'à 40 milligrammes et des questions posées à la firme sur la forte dose qui est de 60 milligrammes.

- Nouvelles AMM centralisées : Ameluz, Bronchitol

- Ameluz

C'est l'acide amino-levulimique qui est un médicament déjà utilisé dans le traitement de la kératose acnéique qui est une kératose induite par l'exposition solaire et qui expose au risque de cancer des cellules squameuses de la peau. Donc, il est fortement recommandé de traiter cette dermatose. Ce qui est fait actuellement. Là, l'acide amino-lévulimique est déjà utilisé mais avec différentes présentations, notamment liquide. Cette procédure centralisée a la caractéristique de présenter une amélioration de la formulation galénique. Ameluz se présente sous forme de gel. Ce traitement fait partie des sensibilisateurs photo-dynamiques. C'est une combinaison de l'application de l'acide amino-lévulimique et de l'illumination par une lumière dans les rouges qui permet la formation d'un métabolite photo-toxique sur les cellules de ces lésions kératiques. C'est une application réservée aux professionnels de santé et à certains spécialistes de ce traitement de photosensibilisation. C'est un gel à 10%. C'est une application et une séance d'irradiation, éventuellement renouvelées trois mois en fonction du résultat. Les essais cliniques ont été basés sur la capacité de suppression des lésions. C'est un traitement efficace, connu de longue date. C'est simplement l'amélioration de la formulation galénique.

- Bronchitol

Nous étions co-rapporteurs. Bronchitol, c'est le Mannitol, qui est proposé dans la mucoviscidose en nébulisation pour améliorer la clairance du mucus qui permet de mieux évacuer chez le patient les sécrétions bronchiques. C'est un dossier qui s'est avéré particulièrement difficile. Nous avons un avis négatif, nous étions avec les Anglais qui étaient rapporteurs, parce que le bénéfice thérapeutique de ce médicament nous paraissait faible et basé uniquement sur une amélioration d'un test d'expiration forcée, le VEMS en exploration fonctionnelle respiratoire. L'amélioration au bout de plusieurs semaines n'était que de quelques pourcent de ce volume expiré. La pertinence clinique de cette amélioration par rapport à l'évolution de la maladie n'a pas été démontrée. Tout le débat a été de savoir : est-ce qu'une faible amélioration de ce test spirométrique avait une pertinence clinique chez ces patients atteints de mucoviscidose sur, d'une part, la fréquence des aggravations, et d'autre part l'évolution. Dans les deux études conduites, il n'y avait pas d'amélioration significative, le nombre d'aggravation était relativement faible et le suivi à long terme n'était pas suffisant. Tout le débat a porté sur cette valeur pronostic, ou cette pertinence clinique de ce critère. Nous étions négatifs. Finalement, la firme a fait appel. Il y a eu une réévaluation après présentation de la firme et des représentants des patients. Finalement, il y a eu un avis positif à la raison que, dans ce domaine de la mucoviscidose, toute amélioration même faible est à prendre. Avis favorable finalement. Sachant que ce traitement, c'est par des pulvérisations. C'est 10 pulvérisations 2 fois par jour. C'est assez contraignant, mais les représentants des malades nous ont dit : ces patients-là sont prêts à beaucoup de choses pour leur traitement. Les risques, c'est que le Mannitol est un bronchoconstricteur. Il faut éliminer les patients qui induisent des bronchoconstrictions et des hémoptysies. Moyennant cela, ce traitement sera un traitement d'appoint de la mucoviscidose.

Monsieur VITTECOQ

Dans cet avis qui a changé, le poids le plus important était celui de l'industriel ou des patients ?

Monsieur LECHAT

Plutôt les patients.

Monsieur VITTECOQ

Qui ont préféré jouer la carte présomption de petit bénéfice avec un service malgré tout limité.

Monsieur LECHAT

C'est un petit bénéfice. Ils nous ont dit, dans l'évolution de la mucoviscidose les vingt dernières années, c'est l'addition de petits bénéfices.

- Refus d'AMM centralisé : Glybera

Monsieur LECHAT

Pourquoi parler d'un refus d'AMM centralisé ? C'est la première thérapie génique centralisée. Glybera a suscité beaucoup de débats. En fait, c'est la thérapie par induction d'un gène qui code la synthèse de la lipoprotéine lipase chez les patients qui ont un déficit du gène de la lipoprotéine lipase. Ça donne des hyperchylomicronémie et hypertriglycéridémies chez ces patients qui n'ont pas cette lipoprotéine lipase intestinale. C'est une maladie extrêmement rare et qui donne principalement comme complication des pancréatites. Ce dossier, extrêmement intéressant, a été refusé surtout pour une insuffisance de données démontrant l'efficacité persistante. Il y a 27 patients, mais aucune étude contrôlée, ce sont des suivis de cohortes. Sur les 27, il n'y en a que 3 pour lesquels nous avons les données à long terme au-delà d'un an. L'effet biologique initial sur la chute des triglycérides a été authentifiée, authentifiant la réalité de l'efficacité de cette thérapie génique, c'est pour ça que c'est très intéressant. Simplement, cet effet n'est pas maintenu. Nous nous posons donc la question du maintien de l'efficacité du gène qui est injecté par voie intramusculaire dans le muscle de la cuisse. C'est tout le problème. Si ça marche sur trois mois, si ça fait baisser un peu les triglycérides pendant trois mois, ça ne sert strictement à rien. Ceci d'autant, ce n'est pas complètement anodin puisqu'il faut trois mois d'immuno-suppresseurs avec de la ciclosporine ou du mycophénolate. Devant l'absence de confirmation de maintien à long terme chez ces patients, finalement, après des allers-retours entre le CAT qui est le Comité pour *l'advance therapy* et le CHMP, il y a eu là-aussi un appel de la firme. Finalement, le CHMP a dit : non, il n'y a pas assez de données, revenez dans six mois avec plus de données. Avec 27 patients, vous devriez arriver à savoir ce qu'ils sont devenus au bout d'un an. Et la firme dit : ils sont partis au Québec. Le Québec c'est quand même un pays développé. Ils ont le téléphone. On a finalement dit à la firme : revenez avec le complément de données chez les patients à long terme et on reverra la question.

Monsieur CLAUDE

Il n'y avait pas que ça. Il y a aussi le fait que la baisse des triglycérides n'était pas terrible par rapport au taux fabuleux qui peut être observé dans ces cas rares mais existants. Et il y avait aussi le fait des multiples injections dans la cuisse. Quand on leur a posé la question de savoir pourquoi dans la cuisse, il aurait peut-être mieux valu se rapprocher du foie, il semble qu'ils craignent de la mutagénèse insertionnelle. Je crois que cela pèse au moins aussi lourd. Pour ma part, je pense que dans six mois, ils ne seront pas plus armés que maintenant pour y répondre. Je pense que le concept est fascinant mais que nous sommes loin de la réalisation pratique.

Monsieur BAUMELOU

C'est la lipoprotéine intestinale ?

Monsieur LECHAT

Oui.

Monsieur BAUMELOU

Alors on administre dans le muscle une lipoprotéine lipase qui va se mettre dans la cellule intestinale ?

Evaluateur de l'Afssaps

Oui, enfin elle est circulante la lipoprotéine lipase.

Monsieur LECHAT

La lipoprotéine lipase, elle est aussi intestinale.

Evaluateur de l'Afssaps

Dans les hyperchylomicronémies de type 1, le déficit porte sur la lipoprotéine lipase endothéliale. C'est elle qui permet l'épuration des chylomicrons. Dans ces déficits là, on peut avoir une lipase pancréatique parfaitement fonctionnelle, c'est-à-dire dégrader les triglycérides dans le tube digestif, absorber les acides gras, former les chylomicrons. Mais ces chylomicrons en peuvent plus être métabolisés après. Ce qui donne des hypertriglycéridémies effectivement fabuleuses, jusqu'à 200 grammes par litre et ces problèmes de pancréatite aiguë. Et le seul traitement disponible aujourd'hui, c'est le régime sans graisse. C'est la seule indication du régime sans graisse.

- Extension d'indications : Cervarix, Onglyza
- Cervarix

Monsieur LECHAT

Il s'agit du vaccin contre les lésions du virus HPV. C'est simplement une extension d'indication pour descendre l'âge d'indication de ce vaccin aux filles au dessus de neuf ans. Le libellé d'indication est d'ailleurs assez ambigu, c'est-à-dire que l'on dit que c'est efficace pour prévenir les lésions du col due à l'infection du papillomavirus, et on dit que cette indication est basée sur les données sur la tranche d'âge 15-25 ans. Là, on rajoute que les données sont disponibles avec des effets cliniques sur la tranche 9-14 ans. Rien de plus.

- Onglyza

Monsieur LECHAT

C'est la saxagliptine, c'est l'indication «association avec l'insuline », malgré nos résistances, a été finalement acceptée.

Monsieur VITTECOQ

Bien. Pas de commentaires ? On va peut-être reprendre notre ordre du jour. David, les conflits d'intérêts de la séance d'aujourd'hui.

Evaluateur de l'Afssaps

Comme à chaque fois, je projette les conflits d'intérêts pour les dossiers à l'ordre du jour, en tout cas ceux que nous avons détectés ou ceux qui nous ont été signalés. Pour le dossier qui est la régulation du bénéfice/risque des médicaments à base de ginkgo, il faudrait que M. GUILLEMAIN et M. CLAUDE sortent de la salle.

Monsieur VITTECOQ

Nous allons déjà faire l'approbation du PV.

1. APPROBATION DU PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION DE LA COMMISSION N°507 DU 13 OCTOBRE 2011

Monsieur THERY

Il y a quelque chose que je n'ai pas compris dans le PV. Si vous regardez page 14, il y a : « Procédure nationale – Aldalix. Les dossiers suivants ont été approuvés à l'unanimité des membres sans modifications. » C'est écrit AF, c'est-à-dire avis favorable, hors, je vous rappelle que l'Aldalix avait eu un avis défavorable du groupe cardio, et qu'ici, il y avait un projet de retrait d'utilisation.

Evaluateur de l'Afssaps

Tout à fait. C'est certainement une erreur de typographie puisque la firme doit déposer des données sur le bénéfice/risque puisqu'une réévaluation du bénéfice/risque est en cours. C'est tout à fait la réalité de ce dossier.

Monsieur THERY

Qu'est-ce qui se passe alors ?

Evaluateur de l'Afssaps

Nous allons corriger le procès-verbal tout simplement, mais le dossier Aldalix continue sa vie. Comme je vous l'ai dit, la firme va déposer des données pour revoir le bénéfice/risque de cette molécule. Nous en avons largement discuté en groupe cardio, et en effet, c'est un dossier qui pose problème, en particulier pour la sécurité.

Monsieur THERY

C'est un tueur celui-là.

Evaluateur de l'Afssaps

Tout à fait. Nous en reparlerons dans le courant du mois de janvier.

Monsieur REVEILLAUD

Je reviens sur le libellé de l'indication de la quinine dans les crampes, page 9. Autrefois, il y avait l'indication des crampes essentielles. Pourquoi est-ce qu'on l'a transformé en crampes idiopathiques nocturnes. Auquel cas, qu'est-ce que je fais des posologies diurnes ?

Evaluateur de l'Afssaps

Parce qu'en effet, c'est dans cette indication que la quinine avait montré son activité, les crampes nocturnes idiopathiques, c'est à dire dont on ne connaît pas la raison.

Monsieur REVILLAUD

La posologie était de 1 à 3 par jour va être restreinte à 1 ou 2 le soir. Je ne vois plus de posologie diurne.

Evaluateur de l'Afssaps

Oui, il est recommandé de la prendre le soir.

Monsieur REVEILLAUD

On exclue donc toutes les crampes, essentielles ou idiopathiques, diurnes ?

Evaluateur de l'Afssaps

Oui.

Monsieur VITTECOQ

On a eu débat là-dessus. C'était la traduction du débat.

Bien. Pas d'autres commentaires.

Monsieur DOUCET

Une question. Est-ce que M. le Directeur général a une idée de la date de la réunion qui doit avoir lieu en décembre ?

Monsieur MARANINCHI

Pas d'idée sur la date mais nous tâcherons de vous en informer le plus tôt possible puisque nous avons en *process*, nous tous en tant que citoyens, la discussion d'un texte de loi qui va passer en commission paritaire entre le Sénat et le parlement sur une nouvelle version le 15 novembre. Nous verrons ce que décide la commission paritaire. Ça peut aller ensuite à un nouveau vote à l'Assemblée nationale. Le calendrier se rallonge modérément. Nous allons tâcher vers la fin décembre ou début janvier... Je pense qu'il serait idiot de nous rassembler sur l'évolution de modalités de fonctionnement dont nous connaissons les grandes lignes tant que les textes ne sont pas approuvés. J'y suis attaché et fidèle, notamment sur les modalités de travail en commission.

Qu'est-ce qu'on retient ? Je remercie David de son intervention, de sa vigilance et aussi de la vôtre. Ça existait déjà, mais là, ça sera très clair. Toute décision prise lorsqu'il y a une suspicion de conflit d'intérêt ou la preuve d'un lien d'intérêt, sera immédiatement annulée. Nous voyons donc que cela va perturber notre fonctionnement, pas tellement puisque nous étions vigilants au sein des commissions. Attendons que ces textes soient vraiment stabilisés, et que nos élus et parlementaires rajoutent puis soustraient. Ce n'est pas la peine de spéculer. Il vaut mieux que nous ayons un texte stable avant de nous rassembler pour savoir comment fonctionner. Donc, ne m'en veuillez pas si c'est au besoin repoussé en janvier.

Monsieur VITTECOQ

L'idéal serait avant Noël.

2. RÉÉVALUATION DU BÉNÉFICE/RISQUE DES MÉDICAMENTS À BASE DE GINKGO BILOBA (TANAKAN)

Sortie de MM. CLAUDE et GUILLEMAN

- Tanakan 40 mg, comprimé enrobé
- Tanakan 40 mg/ml, solution buvable
- Tramisal, solution buvable
- Ginkogink, solution buvable
- Vitalogink 40 mg, comprimé pelliculé
- Vitalogink 40 mg/ml, solution buvable
- Ginkgo Biogaran 40 mg, comprimé pelliculé
- Ginkmongo 40 mg, comprimé pelliculé

Évaluateur de l'AFSSAPS

Bonjour. Aujourd'hui nous allons vous restituer les conclusions de la réévaluation des indications du ginkgo biloba. C'est un médicament à base de plantes dont le chef de file est le Tanakan. Dans les indications actuelles, que ce soit en ophtalmo, ORL, cardiologie pour ma part, mais également les indications en neurologie. C'est un travail collégial qui a été réalisé en collaboration étroite pour les données de pharmacovigilance avec le centre régional de pharmacovigilance de Rennes. Le docteur OGER vous en présentera les conclusions. Et bien sûr l'unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS L'unité de Catherine pour les données de neurologie, et l'évaluateur vous restituera les conclusions relatives aux indications en neurologie. Pour ma part, je vais vous restituer tout ce qui concerne les gammes de l'unité : en cardiologie, en ORL et en Ophtalmologie.

Quelques mots d'histoire. La première autorisation de mise sur le marché date pour le Tanakan de 1974. Depuis, nous avons plusieurs entités qui ont été enregistrées. J'ai oublié de vous dire en introduction que cela concerne toutes les formulations, que ce soit les solutions buvables, mais aussi les comprimés à base de Tanakan. Vous voyez qu'en 2011, nous avons eu de nouveau des demandes d'AMM pour Ginkgo Biogaran, Ginkmongo, Topfarm. C'est une spécialité largement utilisée pour laquelle nous avons encore des demandes.

Le positionnement réglementaire. Intéressant et important. Usage médical bien établi. Prescription médicale facultative, en sachant que dans la pharmacopée, nous avons également des plantes qui sont à disposition des patients sans prescription médicale, en libre vente en pharmacie.

A noter, le Services Médical Rendu., a été considéré en 2006 comme insuffisant. Le mois prochain, la Haute autorité de santé va à nouveau se pencher sur cette molécule en termes de Services Médical Rendu.

Quelles sont les indications actuelles ? En ophtalmologie, deux situations cliniques bien particulières. Le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et de troubles du champ visuel, présumé d'origine vasculaire. Et en ORL, trois situations cliniques différentes qui correspondent donc à des pathologies ou des symptômes différents : les baisses d'acuité visuelle, syndrome vertigineux, mais également des acouphènes. Je vous présenterai des données dans ces trois situations. Et en cardiologie, claudication intermittente dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade 2, des données dont je vous parlerai, et puis phénomènes de Raynaud connus sur lesquels je passerai très vite puisque nous n'avons aucune données présentées par les firmes. Augusto vous présentera ce qui concerne la neurologie, à savoir le déficit pathologique cognitif, et ce qui concerne le déficit neurosensoriel chronique du sujet âgé, comme traitement d'appoint à l'exclusion des maladies d'Alzheimer et des autres démences.

Juste un clin d'œil pour vous montrer que dans le monde, les indications sont différentes, voire hétérogènes. En Chine, ça va jusqu'à l'asthme, la bronchite. Aux Etats-Unis, vous avez l'amélioration des troubles de la mémoire, le diabète, les maux de tête. C'est une plante largement utilisée dans la pharmacopée.

Le ginkgo, c'est très joli. Vous en avez un exemplaire ici, je crois qu'il vient du premier arbre importé en France au milieu du XVIIIe siècle, c'est un spécimen rarissime et néanmoins intéressant. C'est un arbre très ancien, originaire de Chine, qui date de 300 millions d'années avec une durée de vie exceptionnelle. Un arbre très résistant, de la famille des ginkgoaceae. On utilise les feuilles. Il contient des flavonoïdes, des terpènes. Les extraits sont différents de la feuille. Ceux qui sont férus de phytothérapie savent qu'il existe des extraits dits normalisés avec un ratio 50/1, ce qui correspond à 1 gramme d'extrait pour 50 grammes de feuilles. C'est pour cela que je vous présente cette dénomination Egb761 qui correspond à l'extrait normalisé que l'on retrouve dans le Tanakan. Sur le marché existe des teintures, des extraits non-normalisés, des capsules, des comprimés. C'est très vaste.

Mécanismes d'action. Propriétés pharmacologiques. En résumé : propriétés évoquées multiples, mal connues, non-démonstrées chez l'homme. C'est une plante utilisée de manière ancestrale en Chine. Par contre, plusieurs substances ont été identifiées, des quercétines, bilobalides, ginkgolides, des substances qui auraient des propriétés antioxydantes. On retrouve des effets neuro-protecteurs évoqués dont vous parlera Augusto Fernandez dans les études. Interaction également avec des neuro-transmetteurs, mais également des effets neurosensoriels, des propriétés peut-être de diminution de la viscosité du sang avec des interactions avec des PAT (Plasminogen Activator Factor), des facteurs ayant rapport avec la viscosité du sang, des propriétés de vasorégulation. Ce sont ces propriétés qui ont permis son enregistrement dans la claudication intermittente. Des effets anti- apoptiques, empêchant la mort des cellules, et des métabolites. Mais là encore des propriétés très hypothétiques pour lesquelles nous n'avons pas beaucoup de données démontrées chez l'homme.

En ORL-ophtalmologie. Je commencerai par l'ophtalmologie. Deux entités cliniques, deux situations cliniques. Baisse d'acuité visuelle et troubles du champ visuel. La firme a déposé des essais contrôlés versus placebo. Dans différentes situations cliniques, que ce soit la dégénérescence maculaire, rétinopathie diabétique, rétinopathie hypertensive, glaucome, ischémie cérébro-rétinienne chronique, et des suivis de patients très disparates. Ce sont des études anciennes de durée de un à six mois qui ne permettent pas un recul suffisant en termes de résultats d'efficacité. Egalement une méta-analyse Cochrane sur la dégénérescence maculaire, avec deux études retenues. Au total, des études qui ont montré un certain nombre de déficits méthodologiques, des critères d'évaluation qui ne sont pas homogènes. Ce sont des études de courte durée qui ne répondant plus aux critères et exigences actuelles de prise en charge des affections rétiniennes, et du glaucome. L'évolution de ce domaine thérapeutique est connue et nous avons maintenant de nouveaux traitements. On ne peut plus retenir à ce jour comme niveau de preuve les données qui ont été déposées pour le ginkgo biloba dans ces indications. Les données sont obsolètes, hétérogènes. Au total, les experts ophtalmologiques ont conclu à une absence d'efficacité dans les indications en ophtalmologie à ce jour.

En ORL, trois situations cliniques différentes. La première, diminution de l'acuité auditive. C'est un symptôme qui peut refléter plusieurs pathologies. Des études assez limitées puisque cinq études cliniques randomisées, versus d'autres produits vaso-dilatateurs, lysergoline, naftidrofuryl. Par contre, des études également très critiquables : absence de bras placebo, pas de contrôle interne pour pouvoir démontrer une efficacité de cette molécule. Versus placebo, une étude, mais de suivi très limitée, trois semaines à deux mois au total. Là aussi, les experts ont été assez unanimes, pas d'efficacité dans l'indication acuité auditive.

Deuxième situation clinique, le syndrome vertigineux. C'est un symptôme. Plutôt le syndrome vertigineux dans des situations aiguës. C'est ce qui était revendiqué comme situation clinique pour le ginkgo. 8 essais cliniques randomisés versus placebo pour lesquels nous avons eu aussi de nombreuses critiques

méthodologies, un suivi très limité, un à six mois. Des effectifs faibles, 35 patients. Des doses également très disparates, voire des doses supérieures aux doses recommandées par l'AMM. Des critères d'inclusion hétérogènes qui ne permettent pas non plus de conclure. Et puis une revue de la littérature, quatre études avec des posologies très disparates. Difficile de se faire une idée précise en termes d'efficacité sur le ginkgo en situation clinique.

Au total, c'est vrai que l'efficacité n'a pas été considérée comme suffisante pour retenir à ce jour en 2011 cette situation clinique comme une indication toujours d'actualité pour le ginkgo, donc l'élimination du syndrome vertigineux.

Troisième situation clinique, les acouphènes. Nous en avons parlé il n'y a pas très longtemps pour d'autres molécules. De même, des données avec des critiques méthodologiques qui sont pratiquement identiques. Ce sont des études assez anciennes : absence de test placebo, des posologies supérieures aux posologies de l'AMM. Par contre, il y avait une étude de la revue Cochrane collaboration, mais pas de différence avec le placebo sur les critères étudiés dans cette revue Cochrane. Au total également, les experts ont conclu que les données étaient insuffisantes pour maintenir l'indication acouphène. Au total, comme vous l'avez compris, ORL, ophtalmologie, nous ne pouvons plus à ce jour maintenir ces indications. Le niveau de preuve, en termes d'efficacité donnée est insuffisant.

En ce qui concerne la cardiologie, deux indications. La première est une indication pour la claudication intermittente, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. 15 essais ont été soumis par la firme avec les critères d'évaluation reconnus, distances DAD (distance d'apparition de la douleur) et distance maximale de marche évaluée ou DMM évaluées sur tapis roulant. Néanmoins, des études anciennes peu représentatives de la pratique clinique pour certaines d'entre elles. Des effectifs assez faibles et une qualité méthodologique dans ces essais malgré ces critères très limités. Par contre, une efficacité plus ou moins de 50 mètres. Certaines sont négatives, d'autres favorables. Mais au total, des études de qualité méthodologique insuffisante. A noter, quelques études avec une qualité méthodologiques un peu meilleure mais qui ne permettent pas de conclure. Et puis j'y reviendrai plus loin, il a été noté une étude manquante dans cette analyse.

La firme a également déposé cinq méta-analyses dont l'une intéressante : une méta-analyse Cochrane en 2009, qui portait sur 14 essais. La firme y a identifié un pool de six études pour lesquelles il y avait une efficacité qui semblait démontrée à 24 semaines sur la DAD.

Par contre, ce qu'il est intéressant de noter, c'est que dans cette méta-analyse, et M Michel LIEVRE vous a fait part de ses réserves avant cette commission par courriel, l'une des études de ce sous-groupe n'a pas été identifiée ni déposée par la firme. Ainsi, toutes les études ne sont pas incluses dans cette méta-analyse, dont une étude négative réalisée chez plus de 259 patients. Ce qui pose problème est représenté un biais de publication. De ce fait, on ne peut rien conclure dans ce sous-groupe où il y avait des résultats intéressants positifs. Certainement, l'inclusion de cette dernière étude ferait pencher la balance du mauvais côté. Néanmoins, c'est une critique importante à mettre en exergue. Sur l'ensemble des 14 études proposées, le résultat est négatif sur la distance maximale de marche, sur l'ensemble des études, quelle que soit la durée des études.

Sur la diapositive suivante, nous avons présenté ce seul résultat positif sur six études de ce sous-groupe. Mais ce sous-groupe n'inclut pas l'étude ECTC qui n'est pas incluse dans cette méta-analyse.

Je passerai très vite sur la diapositive suivante C'est le deuxième critère d'évaluation sur la DAD à 24 semaines, résultat qui est négatif.

La dernière diapositive pour l'indication de cardiologie montre les résultats sur la DAD à 24 semaines sur l'ensemble des études de la méta-analyse Cochrane, analyse qui était négative. Vous voyez donc, des résultats de cette méta-analyse très limités dans l'indication claudication intermittente.

En conclusion. On ne peut pas retenir à ce jour l'indication dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs compte-tenu de la faible qualité méthodologique des essais qui ont été soumis et de cette méta-analyse qui n'est pas concluante et présente un biais de publication majeur puisque l'une des études n'a pas été incluse et soumise par la firme. Je pense que c'est un point majeur.

Dernière indication en cardiologie, le phénomène de Raynaud. Là, absence de données totale. La firme n'a fournie aucune donnée dans le dossier à l'appui de l'exercice qui lui avait été demandé. Donc, elle conclut d'elle-même que l'efficacité n'est pas démontrée dans cette indication.

Pour nous, ce jour, nous aurons à nous prononcer sur le maintien de ces indications dans les trois domaines thérapeutiques évoqués, que ce soit en ORL, en ophtalmo et en cardiologie. Je m'arrêterai là et je passe la parole à Augusto qui va vous présenter les conclusions pour tout ce qui est neurologie.

Evaluateur de l'Afssaps

Le groupe de travail a vu au mois de février tous les vasodilatateurs qui ont une indication dans le traitement d'appoint dans les troubles neurosensoriels du sujet âgé et avait décidé à cette époque de faire une réévaluation par rapport au bénéfice/risque de cette indication pour le Tanakan. Nous avons demandé à la firme le dépôt des données pour cette réévaluation.

Avant de commencer, il y a une revue Cochrane publiée en 2009. La dernière actualisation date de 2008. On voit que les études disponibles ne permettent pas d'affirmer l'efficacité du ginkgo biloba chez les patients ayant une démence ou des troubles cognitifs. Le groupe a revu les données au mois de septembre avec un dossier qui comprend des données bibliographiques et un rapport d'expertise clinique.

Les données ont été divisées en deux parties. Des publications qui vont jusqu'en 1991, sachant que la validation de l'AMM date de 1990. Dans ces publications, il y avait 40 études qui ont été notées selon des critères de qualité. Parmi ces 40 études, il y a 8 études retenues et 6 analysées pour les déficits pathologiques du sujet âgé, car les deux autres portaient pour l'une sur le vertige et l'autre dans les acouphènes. Dans cette étude, des sujets avaient une insuffisance cérébrale chronique, une insuffisance cérébro-vasculaire ou des troubles liés à l'âge qui étaient diagnostiqués selon des symptômes qui étaient des troubles de la concentration, de la mémoire, confusion, apathie, asthénie, diminution de l'activité physique, l'humeur dépressive, l'anxiété, le vertige, acouphène et céphalée. Tous ces symptômes n'étaient pas obligatoirement récents chez les patients. Parmi ces études, dans quatre d'entre elles, les critères d'évaluation étaient subjectifs, l'impression d'amélioration notée soit par le patient, soit par le médecin. Et dans deux études, il y avait une échelle d'appréciation clinique. Parmi ces études, pour quatre, il n'y a pas d'efficacité démontrée pour le ginkgo biloba. Pour les deux autres, il y a une efficacité par rapport au placebo, mais la signification clinique reste à démontrer.

Pour les publications après 1991, la firme a divisé en trois parties. La première, c'était les patients sans démence avec une insuffisance cérébro-vasculaire. Deux études présentées. Dans ces deux études, l'insuffisance cérébrovasculaire était définie selon les critères ICD-290 valables à l'époque. Nous avons une étude négative, et une étude statistiquement significative par rapport au placebo.

Pour les patients ayant des troubles cognitifs, la firme avait procédé à deux méta-analyses. Une première comporte 9 études considérées comme exploitables. Les patients avaient une démence Alzheimer ou mixte avec des critères, de diagnostic actuels. Il y avait une évaluation clinique de la mémoire, des fonctions

cognitives avec l'ADAS-Cog, des activités de la vie quotidienne et l'impression globale d'amélioration. Dans cette première méta-analyse de Weinmann, on montre que pour l'ADAS-Cog, elle est dans la limite de la signification statistique, mais pas statistiquement significative pour l'activité quotidienne. Par conséquent, on ne peut pas dire que l'efficacité du ginkgo est démontrée dans le traitement des patients atteints de démence.

Voici une autre méta-analyse avec six études retenues. Cinq étaient déjà dans la méta-analyse précédente, plus une nouvelle étude où le ginkgo est comparé au Donepezil qui a l'indication dans le traitement de la démence Alzheimer dans les états légers à modérés et le placebo. Trois études ne sont pas incluses dans la méta-analyse, mais sans que la cause de la non-rétention soit spécifiée, et à nouveau, les résultats obtenus ne permettent pas d'affirmer l'efficacité du ginkgo dans le traitement de la démence.

Voici la dernière partie du dossier qui comporte des études faites pour le traitement préventif où le retard de la conversion des troubles mnésiques au stade de démence. Là aussi, les résultats sont négatifs et ne permettent pas de conclure à l'efficacité du ginkgo soit dans la prévention soit dans le retard de la conversion. L'étude Guidage qui n'est pas encore publiée, c'est celle que nous avons vu récemment lors du dépôt de la firme pour modification de l'indication. Ils voulaient modifier l'indication actuelle pour l'utilisation du ginkgo dans la prévention de la survenue de la démence Alzheimer, pour laquelle nous avons donné un avis défavorable.

Les conclusions du groupe sont que l'efficacité du ginkgo n'est pas démontrée dans les déficits pathologiques cognitifs ni dans la démence, et non plus dans la prévention de la survenue de la démence. Le groupe s'est donc prononcé pour un retrait de l'indication actuelle « traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif neurosensoriel chronique du sujet âgé »

Monsieur OGER

Mesdames, Messieurs, chers collègues, bonjour. Je vais vous présenter l'évaluation des données de sécurité. Pour ce faire, le laboratoire a fourni des données, en particulier le dernier PSUR, et le CRPV a fait une requête sur la base nationale, et une recherche sur Medline.

Considérant les données de sécurité des essais cliniques, pas de différences significatives quant à la nature des fréquences des effets indésirables rapportés. Un collectif au total de plus de 4 000 patients. Je m'arrêterai sur l'essai GEM publié dans le JAMA en 2008 où sont présentés certains effets indésirables en particulier des saignements et les AVC hémorragiques. On note qu'il y a deux fois plus d'AVC hémorragiques dans le groupe ginkgo que dans le groupe placebo. Bien entendu, ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

Quand on regarde le PSUR, il y a environ 2,4 millions de traitements/année, et sur ce collectif 32 cas graves médicalement confirmés, tous non listés. 15 cas non graves médicalement confirmés : 11 cas d'hémorragie. 11 sur 47 représente 23% des cas identifiés. 2 cas sur 11 sont des AVC hémorragiques. Enfin, 26 cas rapportés par les patients sans confirmation médicale. Trois cas d'interaction dont 2 avaient pour effet une hémorragie. Quand on regarde le PSUR sur l'ensemble de la période de commercialisation depuis 1974, il y a 311 cas graves. Sur ces 311 cas graves, encore 58 événements hémorragiques.

La base nationale de pharmacovigilance indique 451 dossiers avec TANAKAN en médicament suspect, 5 dossiers avec la mention « interaction ». La nature des effets notifiés est en accord avec le profil de sécurité au RCP. Il y a 16 cas d'hémorragie, dont 6 AVC.

Dans la littérature, il y a des cas cliniques d'hémorragie qui ont été rapportés. Bent, en 2005, faisait une petite synthèse de 15 case reports de cas d'hémorragie, et dans 2 de ces case reports, il avait été mentionné des temps de saignement allongés sous traitement et qui se normalisaient après traitement. La

plausibilité biologique d'une telle modification de l'hémostase est tout à fait discutable. Certains parlent d'interaction avec le PAF, avec des concentrations *ex-vivo* qui ne sont jamais atteintes. Et puis il y a eu des essais randomisés sur des paramètres d'hémostase. Aucun de ces essais n'a pu mettre en évidence de modification substantielle sur les paramètres de coagulation ou de l'activité plaquettaire. Ça a été synthétisé par une dernière publication de 2008.

En conclusion, un profil de sécurité qui est confirmé avec des troubles digestifs, des éruptions cutanées. Pas d'effet indésirable grave nouveau, hormis pour moi une interrogation sur le risque d'hémorragie pour lequel je suis bien incapable de conclure. Je vous remercie de votre attention.

Evaluateur de l'Afssaps

Les données concernant Vitalogink ont été regardées par le CRPV de Rennes puisque c'est la même composition que Tanakan. En fait, l'analyse des données de sécurité ne montrent pas de différence par rapport à ce qui a déjà été trouvé pour le Tanakan.

Evaluateur de l'Afssaps

J'ai oublié de vous dire que dans les études de la prévention de la démence, dont fait partie l'étude GEM, la dose utilisée était de 240 milligrammes, qui est une dose double de celle recommandée.

Monsieur BAUMELOU

J'ai une remarque et une question. Vous avez vu dans une des premières diapositives de Catherine que c'était de la prescription médicale facultative. Ce n'est pas du tout l'effet d'un dossier de délistage, c'est l'effet d'un dossier de déremboursement avec l'accueil dans cette classe de l'automédication, d'une spécialité dont vous avez vu les indications ne collent absolument pas avec une auto-prescription. C'est l'illustration typique de cette gestion extrêmement délicate de ces dossiers déremboursés.

J'avais une question pour Catherine. L'étude qui n'est pas publiée dans le dossier, est-ce que c'est bien une étude concernant l'EGb 761 ? Est-ce que le laboratoire était bien promoteur ? Parce qu'on peut critiquer le laboratoire, il n'empêche que si le travail a été réalisé sur un générique, je comprends que le laboratoire ne le présente pas.

Evaluateur de l'Afssaps

La réponse aux deux questions est oui. C'est bien sûr, le Tanakan. C'est le hasard de la vie, cette étude a été réalisée dans le service de pharmacologie de Lyon de Michel LIEVRE. Donc il en avait connaissance. C'est vrai qu'à l'époque, il le dit, il y avait une réserve, la firme ne voulait pas publier les résultats de cette étude, Cette étude n'a pas été déclarée au registre des essais cliniques. Il s'agit d'une belle étude négative.

Monsieur VITTECOQ

C'est un sujet difficile. Bien entendu, je fais confiance à Michel LIEVRE, c'est évident que le laboratoire a dépassé une ligne jaune. Mais normalement, Michel LIEVRE serait dans un conflit d'intérêt, ce qui peut montrer qu'un expert peut avoir un lien d'intérêt et un avis négatif. Mais si Michel LIEVRE ne s'était pas exprimé, je ne sais pas si l'agence saurait que cette étude a existé. Il se trouve qu'elle n'est pas indiquée dans la Cochrane, c'est quelque chose de redoutable.

Monsieur BAUMELOU

Il va falloir qu'il déclare ce conflit d'intérêt négatif.

Evaluateur de l'Afssaps

C'est son laboratoire. Il n'a pas du tout été impliqué dans cet essai, ni dans la revue des données ou la méthodologie. C'est le laboratoire de pharmacologie de Lyon. Il en a eu connaissance quand en cardiologie nous avons abordé ce sujet. Il a interrogé autour de lui. Il savait que cette étude existait. Mais il n'a pas de conflit direct.

Monsieur VITTECOQ

Sur le fond, est-ce que l'industriel est au courant ? Ou est-ce que c'est seulement parce qu'il aura regardé la télévision qu'il saura que nous avons ce débat alors qu'il aurait dû déposer.

Evaluateur de l'Afssaps

Je pense que l'industriel est au courant. Néanmoins, c'est vrai qu'à l'époque, il n'y avait pas, d'après ce que je sais de la réglementation, obligation de déclarer, les études avec des résultats négatifs. De fait, ils ne l'ont pas inclus dans la méta-analyse. La réglementation a changé. Pour l'exercice de style en 2011, à moins que tous les interlocuteurs de cette firme aient changé en interne, ils auraient dû, je pense, inclure cet essai pour mettre à jour leurs données au vue de la réglementation qui, elle, a été actualisée.

Nous ne serions pas allés jusqu'à leur demander de refaire l'analyse Cochrane, mais au moins porter à la connaissance des autorités de santé cette étude. Déjà, c'eut été important. Après, libres à eux de choisir de refaire une méta-analyse dans le sens qui les intéresse.

Monsieur VITTECOQ

Je pense qu'il faut aller au bout de cet aspect sur le plan réglementaire. Ça invalide toutes les Cochrane avec cet industriel-là.

Evaluateur de l'Afssaps

C'est un autre débat. Je ne peux pas conclure à ce stade-là.

Monsieur MARANINCHI

Cochrane est un nom générique. Cochrane n'assume pas de responsabilité morale. Ce sont des groupements de personnes éminentes qui s'associent entre elles. Il n'y a pas de vérités absolues. Il y a aussi dans les études Cochrane des biais connus par le groupe. On peut le regretter sur le plan académique. Maintenant, nous avons un registre extensible des essais cliniques. Il n'y en a pas un seul qui peut être loupé. Sur le sujet, c'est la cerise sur le gâteau dans ce dossier. Mais, Mesdames et Messieurs, ce qui compte, c'est : est-ce que franchement les autres études vous convainquent ? On ne peut pas dire qu'il y en ait beaucoup d'enthousiasmantes pour un produit à l'usage établi depuis maintenant 1974.

Monsieur DOUCET

Je voudrais revenir sur deux points méthodologiques. En cardio, cinq méta-analyses pour 14 essais. Bientôt, on fera plus de méta-analyses que d'essais avec très peu de patients. Ça jette un gros doute sur la crédibilité des méta-analyses, indépendamment du problème des études qui auraient été oubliées. Actuellement, nous avons tendance à croire fortement aux méta-analyses. Quand un article est publié sur un sujet avec une méta-analyse, c'est toujours intéressant. Mais là, ça décrédibilise la notion de méta-analyse multipliée à l'infini.

Le deuxième point, indépendamment des problèmes méthodologiques que Catherine a soulignés, qui ont été soulignés d'une manière générale avec un nombre de patients ridiculement bas par étude. Je pense qu'il s'agissait d'études qui n'étaient pas déclarées à l'AFSSAPS, pas faites avec l'accord de l'AFSSAPS. Ce n'est pas possible. Elles ne sont pas si anciennes que cela d'ailleurs. J'insiste aussi sur la pauvreté méthodologique, non seulement des études sur le plan neuro, cardio, mais aussi ophtalmo et ORL que l'on constate régulièrement lors de nos commissions d'AMM. C'est un problème réel, la méthodologie des essais thérapeutiques dans le domaine ophtalmo ou ORL. Nous l'avons récemment souligné au cours d'une ou deux commissions, qui posent véritablement problème. On a l'impression d'être sur une méthodologie des années 70 alors que dans d'autres domaines, nous avons quand même passé favorablement le cap du millénaire. Je pense qu'il y aurait quelque chose à souligner auprès des sociétés savantes correspondantes. Nous avons eu le problème cinq fois déjà depuis quelques mois.

Evaluateur de l'AFSSAPS

En ophtalmologie, c'est un domaine qui n'est pas facile, avec des symptômes qui sont parfois le reflet de plusieurs pathologies. En tout cas, je porte à votre connaissance le fait que l'Europe s'est penchée sur ce domaine-là. Jeudi et vendredi dernier a eu lieu à Londres un *workshop* qui a réuni des experts du monde entier dans différentes pathologies en ophtalmologie, mais aussi des firmes, et des représentants des agences nationales, qui sont confrontés aux mêmes difficultés que vous soulignez : des critères d'évaluation, de jugement très disparates avec de nombreux paramètres, et ont réfléchi à l'avenir d'une homogénéité dans l'évaluation des différentes pathologies dans ce domaine.

Ces pathologies vont de la DMLA à la rétinopathie diabétique, à l'œil sec.

Nous avons vu plusieurs dossiers en Commission d'AMM, dont la Cyclosporine proposées comme traitement dans l'œil sec et nous savons que ça ne marche pas.

Sachez que c'est une remarque importante mais intéressante pour laquelle l'Europe va réagir et rebondir sous la forme d'une continuité de travail, avec en collaboration avec les industriels, et les sociétés savantes la réalisation de nouvelles guidelines, avec une réflexion sur l'homogénéisation de tous ces critères d'évaluation en ophtalmologie.

Monsieur VITTECOQ

A vrai dire, ce qu'il faut, c'est les produits actifs qui définissent la façon de les évaluer.

Evaluateur de l'AFSSAPS

Ça c'est en plus.

Monsieur BELEGAUD

Nous avons deux médecins généralistes dans la salle. Sont-ils prescripteurs, et si oui, quel est leur avis ?

Monsieur REVEILLAUD

J'ai eu la chance de présenter ce dossier au groupe ORL. Effectivement, j'ai été surpris par la brièveté des études, les petits effectifs et la modification des posologies qui allaient de 40 à 240. Je reste un peu sur ma faim dans les présentations du professeur OGER quand aux accidents vasculaires dues à des hémorragies. Je me demande si ce n'est pas ce critère qui est recherché, puisque dans les pathologies de Reynaud, notamment, le laboratoire n'a d'ailleurs pas fourni d'études, curieusement, sur le terrain, les patients signalent quand même une amélioration dans les tous premiers stades du syndrome de Reynaud. Quand on sait que ce syndrome est également traité par des inhibiteurs calciques, on se demande si les patients eux-mêmes, et les médecins, ne préfèrent pas ces produits pour éviter les inhibiteurs calciques. Mais je ne

défends pas le produit après toutes les études que j'ai pu voir. Je rappelle aussi que sur internet, ce Tanakan est disponible en Suisse, Dietanatura, avec des doses de deux gélules par jour de 266 milligrammes. Des doses considérables. On se demande si le laboratoire n'a pas sous-dosé ses gélules parce qu'il y a quand même un petit quelque chose, qui ne tient pas la route, ce n'est pas significatif, mais peut-être, c'est sous-dosé.

Monsieur BAUMELOU

Une autre question sur l'autorisation et la commercialisation dans les autres pays européens. Comment ça se situe ?

Evaluateur de l'Afssaps

C'est vendu en Belgique, Hongrie, Pologne, Maroc, Brésil, et l'Allemagne qui est toujours le chef de file de la phytothérapie.

Monsieur BAUMELOU

Et c'est classé comme médicament traditionnel en Angleterre. Et comme « monographie plante » en Allemagne.

Evaluateur de l'Afssaps

En Europe aujourd'hui, il y a treize pays qui ont du Tanakan sur leur marché.

Monsieur LIARD

J'ai plusieurs remarques. Une première sur les revues Cochrane que j'ai regardé. Elles soulignent toutes dans leur conclusion le biais de publication qui pondère toujours... Les conclusions sont négatives, mais il est souligné le biais de publication parce que c'est très probablement une réalité importante avec ce médicament. Il a été posé la question de savoir si j'étais ou non prescripteur. Ça n'a pas beaucoup d'importance.

D'abord il y a eu un réquisitoire implacable, alors je vais endosser une robe d'avocat. Ce qui est vrai, c'est que les médecins généralistes sont majoritairement répertoriés comme prescripteurs, ce n'est pas forcément eux qui induisent la prescription. Ce sont le plus souvent des renouvellements. Très souvent, par expérience, ce sont des indications d'ORL et d'ophtalmos. Et on renouvelle ce médicament.

C'est vrai que c'est un problème récurrent, M. le Directeur l'a souligné plus tôt. Est-ce que l'absence d'effet est délétère en termes de santé publique pour des patients ? Sûrement oui s'il y a des effets secondaires et que le moindre risque là-dessus n'est pas tolérable sans effets positifs. Mais il a été souligné dans les essais, et on retrouve en effet cela dans les indications acouphènes et vertiges, un important effet placebo. Donc, pour le moins, ces médicaments-là ont un effet placebo, et c'est important. Je dois dire que quand une petite dame ou un petit monsieur a une baisse de l'acuité visuelle ou auditive contre laquelle on ne peut rien, et que son ophtalmo ou son ORL ont prescrit du Tanakan, que ça les rassure et qu'ils sont bien avec ça, je le renouvelle sans états d'âme. Je suis content de ça, ça me semble être un moindre mal. C'est très bien et ça ne semblerait pas un intérêt de santé public de retirer ce médicament-là du marché dès lors qu'il n'y a pas d'effet délétère de ce produit.

Je pense qu'il y a une place, certes, en tant que placebo. Ce n'est certainement pas pertinent de le faire prendre en charge par la collectivité. Mais il ne me semble pas qu'il y ait suffisamment d'arguments de ce point de vue pour qu'il soit retiré du marché.

Monsieur MARANINCHI

Puisque vous avez fait référence à certains de mes propos... Nous sommes une agence de régulation, et non d'humeur ou de la tendance de l'opinion. Quand vous interrogez des médecins généralistes pour savoir s'ils en ont prescrit, parce qu'il y en a deux dans la salle, pourquoi ne pas interroger tous les autres et tous les malades ? Notre devoir et notre crédibilité sont de rendre les textes d'AMM conformes de façon à ce que les médecins généralistes et les patients puissent se référer à un texte d'AMM dont on est fier. S'il faut écrire dans le texte d'AMM : ce médicament est un placebo, il faut le faire. Parce que la loyauté c'est d'être transparent.

Je voudrais faire une deuxième remarque qui n'est pas méthodologique mais qui est aussi de santé publique. Il faut aussi s'interroger sur l'équité de la prise en charge des patients. Il y a peut-être parfois des médicaments ou des techniques thérapeutiques dans les vertiges et les troubles auditifs. Il y a parfois des traitements pour les troubles visuels. Il y a aussi des traitements pour la claudication intermittente. On est rassuré quand c'est dans le cadre de prescriptions médicales. Mais il ne faut pas non plus que le texte accompagne la définition.

D'autre part, il est normal, et ce n'est pas un débat psycho-pathologique, que depuis 1974 nos connaissances aient évolué sur le sujet et que nous les traduisions non pas en humeur mais en texte réglementaire. Voici le sens dont nous vous consultons sur la remise à jour de l'évaluation bénéfice/risque et non sur : est-ce que c'est légitime ou non d'en avoir prescrit ou d'en avoir pris ? Mais dans l'état des connaissances telles qu'elles vous sont présentées, c'est un gros travail que de rassembler ces connaissances, est-ce que vous continuez à penser qu'il y a une relation bénéfice/risque ? A ce moment, vous le dites, et vous précisez que, « pharmacologiquement », c'est un placebo utile ou non. Nous vous consultons sur ce format de question. Et attention à ne pas dire : est-ce qu'il m'est arrivé d'en prendre ?

Monsieur TRIN-DUC

M. le Directeur, je voudrais revenir sur la forme plus que sur le fond. En termes d'organisation et de méthodologie de la réévaluation du bénéfice/risque. Il se trouve que pour réévaluer le bénéfice, nous faisons appel aux firmes qui mettent à notre disposition les données bibliographies. Pour le ginkgo biloba, il semble qu'il y ait un petit effet dans le cadre de la claudication si nous n'avions pas tenu compte de l'effet identifié par Michel LIEVRE. Si on tient compte uniquement des données de l'industrie, on risque d'avoir d'autres situations où nous aurons des biais de publication, et où des études dites négatives ne seront pas mises à disposition parce que non-publié. Est-ce qu'on doit se limiter à une recherche bibliographie que l'industrie uniquement ou est-ce qu'en interne, il ne doit pas y avoir cette recherche pour éviter que cet état se reproduise ?

Monsieur MARANINCHI

D'abord, il faut soumettre les firmes à la question. Parce que certaines n'ont pas de données alors qu'elles sont porteuses d'un effet bénéfique ou de risque, il est quand même normal qu'elles présentent des données et qu'elles réactualisent en l'état des connaissances. C'est du basique. Cela ne signifie pas qu'il n'y ait pas une évaluation indépendante par ailleurs. Franchement, cette revue est extensive, mais ce n'est pas la revue de la firme, c'est la revue faite par l'AFSSAPS et les groupes de travail. Que nous ayons interrogé des firmes sur leurs données ou sur leurs synthèses de données, c'est normal, mais l'appréciation est faite de façon indépendante. Vous voyez ce que je veux dire. Sauf si vous le recommandez, il me paraîtrait difficile de relancer les études prospectives même si intellectuellement ce serait intéressant, pour répondre définitivement à la question depuis 1974 de savoir quelle est l'utilité. Nous sommes aussi des acteurs de santé publique. Il n'y a pas énormément de données. Il y en a un petit peu. Certaines personnes disent

qu'elles ont vu s'améliorer leur syndrome de Raynaud. Ce sont des témoignages, mais ce n'est pas de l'évaluation scientifique.

Monsieur VITTECOQ

Je comprends ce que vous voulez dire, mais sur le sujet, nous avons également fait notre propre analyse de la littérature. Et l'analyse faite par l'agence et celle du groupe de travail des experts sont quand même assez concordantes. On voit bien qu'on se dirige vers : est-ce que c'est un placebo ou pas.

Monsieur DOUCET

Il y a deux choses qu'il faut souligner, notamment sur le plan des indications cognitives. C'est un médicament qui est donné chez des personnes âgées qui ont déjà un certain nombre d'autres médicaments. En moyenne, après 75 ans, ils en ont sept. Nous n'évaluons pas le risque qu'il y a de choisir parmi les médicaments celui qu'on va prendre un jour ou un autre. A partir du moment où même si on utilise un médicament pour rassurer le patient, on lui prescrit, on induit quand même quelque part un risque qu'il le choisisse.

Par ailleurs, je trouve qu'il y a un autre bénéfice à le retirer. C'est un problème d'éducation thérapeutique de nos concitoyens. Pourquoi faut-il que tout inconfort, car quand on parle de baisse de l'acuité visuelle, ça peut être une DMLA, ce n'est pas un inconfort, c'est une maladie, ça peut être aussi une impression de baisse d'acuité visuelle, ou de capacité de mémorisation. Il y a des tests pour le vérifier. Mais la prescription ne repose pas forcément sur l'obligation de passer ces tests ou d'avoir des tests positifs. Ce qui veut dire que dans un bon nombre de cas, ce sont des personnes qui souffrent d'un inconfort qui n'est peut-être pas un symptôme, et encore moins une maladie. Arrêtons, surtout en France, de penser que dès qu'il y a le moindre inconfort il faut que ça se traite par un médicament. C'est ce qui est terrible. Nous l'avons vu avec les histoires des benzo, où dès qu'il y a la moindre impression de dormir un peu moins on prend une benzo et on en a pour trois ans... Nous avons peut-être un rôle, indirectement, sur le plan éducation thérapeutique au niveau de la population.

Monsieur GIRAUD

Je voudrais revenir sur le problème du placebo. Il y a deux types de placebos que mes collègues connaissent, le placebo pur à base de lactose, une certaine substance homéopathique pour laquelle il est clair qu'il n'y a pas d'effet direct, et puis les placebos impurs. Or, un grand nombre de produits que nous trouvons depuis une cinquantaine d'années, et au fur et à mesure on nous dit : c'est un peu efficace, il y a eu des essais, surtout chez les personnes âgées. Je crois qu'il faut insister sur le fait que tous ces produits sont utilisés chez les personnes âgées. Alors qu'elles ont généralement des produits très importants qu'ils finissent par oublier de prendre, et prennent du Tanakan. Je trouve que c'est regrettable, mais c'est le problème à la fois de l'éducation pharmacologique qui est pratiquement nulle en France, car la France est le pays où il y a le moins de formation sur les médicaments. M. le Directeur, je connais assez bien le problème, j'ai été pendant 43 ans professeur de pharmacologie clinique. Et vous pouvez constater les résultats obtenus malgré les efforts que nous avons tous fait. A partir de là, je crois qu'il serait important qu'il y ait plus de transparence. C'est ce que j'ai écrit dans des ouvrages pour le grand public en essayant de faire comprendre qu'il y a beaucoup de médicaments qui ne servent à rien mais qui en plus entraînent des effets indésirables. Nous avons parlé de la trimétazidine. Or, vous savez que c'est l'un des médicaments les plus vendus en pharmacie. Il doit être le 23^e. Tout ceci nécessiterait de donner une information enfin objective.

Monsieur VITTECOQ

C'est le point important, que soulignait Jean, sur l'éducation thérapeutique.

Monsieur GIRAUD

Oui, mais elle est faite par qui ?

Monsieur BERGMANN

Je crois que nous vivons un moment historique. Il va falloir réfléchir. Ce que nous avons fait ces derniers temps, c'est que nous avons vu un certain nombre de produits pour la réévaluation du bénéfice/risque. Nous avons pris des décisions différentes selon les cas. C'est la première fois qu'on nous pose la question pour un médicament à bénéfice nul et risque nul. C'est la première fois. Pour l'Hexaquine, il y avait un vrai bénéfice et un tout petit risque, 2 par million. On l'a gardé. Protelos : 500 événements graves par million de malades traités, je ne sais toujours pas ce que nous avons dit. Praxinor que nous verrons tout à l'heure, on « souhaite que le département de pharmacovigilance interroge le département des stupéfiants qui au bout de ce bilan s'interrogera sur la pertinence de procéder à une réévaluation ! ». Nous sommes donc relativement prudents... Et là, les gars, il faut y aller. Bénéfice nul, risque nul. OK, mais je voudrais insister sur l'importance d'une décision en termes de gestion de l'avenir et en termes de cohérence. Nous sommes regardés sur notre décision et surtout sur notre cohérence.

Dans le document que je vous avais envoyé cet été, il y avait une deuxième partie très importante qui disait : si on se met à faire de la réévaluation du bénéfice/risque, il faut d'abord définir à froid avant l'analyse dossier par dossier d'une politique de santé qui n'est pas à notre niveau, mais à un niveau plus élevé. Soyons cohérents. Pensons à l'avenir. Si on considère qu'un médicament est à bénéfice et risque nul et ne doit pas avoir d'AMM, on ne se base plus sur la commission de la transparence pour faire la besogne du déremboursement, là on dit qu'on retire l'AMM. Ça veut dire que l'on doit être cohérent : c'est toute l'homéopathie, c'est toute la phytothérapie, c'est tous les vasodilatateurs, les oxygénateurs, les pansements digestifs, les crèmes de cicatrisation, les médicaments du vieillissement à qui il va falloir retirer l'AMM. On ne peut pas commencer avec celui-là sans avoir, en amont, décidé d'une politique de santé. Ce qui m'interpelle, et c'est ce pourquoi, s'il y a un vote, je serai contraint de m'abstenir, car j'ai l'impression qu'on nous demande d'exécuter le Tanakan. Moi je n'en ai jamais prescrit, et jamais pris. Je n'ai rien pour soutenir ce produit. Je pense que l'état de santé de la nation ne serait pas pire et peut-être un peu meilleur sans le Tanakan. Mais ce qui m'inquiète, c'est ce qu'on nous demande presque insidieusement. Et encore une fois, c'est la cohérence de ce travail qui sera débuté aujourd'hui qui est important, même s'il est fait par d'autres.

Monsieur VITTECOQ

J'ai toujours été convaincu que dans le médicament, on part d'abord d'un médicament, ensuite on définit des règles générales pour évaluer les autres. A un moment, le passage à l'acte est obligatoire.

Monsieur MARANINCHI

Je comprends que le professeur BERGMANN souhaite qu'il y ait une politique générale, nationale, européenne et mondiale. Je voudrais simplement qu'on se concentre sur nos propres responsabilités, et dans le cadre de notre feuille de route, notre responsabilité est d'évaluer le bénéfice/risque des médicaments, en toute sérénité et de l'évaluer au fil du temps et pas seulement lors d'un enregistrement. S'il faut le remettre en question, nous le ferons. Nous l'avons proposé à notre conseil d'administration, et ça reviendra au cours d'une prochaine séance, une grille de choix sur divers critères et paramètres pondérés.

Je voudrais qu'on insiste sur notre responsabilité. Elle est autour d'un texte réglementaire qui s'appelle l'AMM et dont la sagesse est de la faire évoluer autour du temps afin que les prescripteurs ne disent pas : l'AMM, ça ne vaut rien, c'est bidon, je me sers d'autres informations pour prescrire. Donc, nous interrogeons, il vous est possible de vous abstenir. Nous n'avons pas parlé de suspension. Nous interrogeons sur l'évaluation du bénéfice/risque telle qu'elle vous est présentée par l'agence. Vous pouvez

vous abstenir et trouver qu'il y a encore des bénéfices ou des risques. Il n'y a aucun piège. Et quant à la liste des médicaments, nous les traitons par classe et par domaine et de façon transparente. Mais s'il y a des réserves, il est normal qu'elles puissent s'exprimer. Ça fait partie d'un travail régulier et continu sur lequel nous allons continuer à nous pencher.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous sommes tous d'accord sur la philosophie, mais la saga du Tanakan dure depuis 2006. Le rapport bénéfice/risque avait déjà été demandé en 2006 comme le rappelait mon collègue. Une étude nommée « Guidage » avait été demandée, la commission de transparence avait émis un SMR insuffisant. Nous arrivons en 2011 et devons finaliser de ce dossier. C'est un peu le hasard des calendriers.

Après, sur la philosophie, nous sommes tous d'accord sur le fait qu'il faut établir des règles précises.

Monsieur BERGMANN

D'autant plus que le rapport bénéfice/risque, zéro divisé par zéro, ça n'existe pas. On ne sait pas faire.

Monsieur MARANINCHI

Tu ne sais pas faire, c'est très bien, et personne non plus autour de la table. Par contre nous pouvons quand même faire évoluer les recommandations pour les praticiens. Ici, nous n'avons que des gens éminents. Mais si des praticiens prescrivaient du Tanakan pour la DMLA, il faut les informer. Nous avons aussi un devoir d'information. Toi, tu as un grand hôpital universitaire. S'il y a des praticiens qui pensaient que c'était un traitement de référence des vertiges, il faut vite les informer. Ça fait aussi partie de notre devoir de réaction et d'information transparente vis-à-vis du public. Ce n'est pas un scoop et ça ne mérite pas non plus de faire un débat sur toutes les médications qui existent. Nous les traitons les unes après les autres, et quand on en traite une, on traite généralement une classe et un domaine. Je suis moins ancien que vous, mais j'ai vu d'autres médications, dont celle qui vient d'être citée, le Vastarel, dont on a réexaminé le bénéfice/risque dans les bourdonnements d'oreille et les vertiges, les troubles ophtalmiques.

Monsieur BERGMANN

Sauf qu'il donnait des syndromes extrapyramidaux, c'est ça le problème.

Monsieur MARANINCHI

Absolument. Donc c'était un problème et nous l'avons réexaminé avec un peu plus de rapidité et d'acuité.

Monsieur VITTECOQ

J'ai du mal à suivre ton état d'âme parce que c'est déjà arrivé moult fois dans nos séances antérieures. Vraiment nous avons des états d'âme sur des produits ayant une activité proche du placebo. Là, de toute façon, ce n'est que l'aboutissement...

Monsieur BERGMANN

Non, c'est la première fois que nous avons un bénéfice nul et risque nul. C'est une grande première. Encore une fois, même si on fait les dossiers un par un, on nous regarde. Nous devons être cohérents. Etes-vous prêts, si nous décidons que le Tanakan a un bénéfice/risque non-favorable parce qu'il n'y a pas de bénéfice et pas de risque, à faire la même chose pour tous les médicaments à bénéfice nul et à risque nul. Attention à ce que vous allez dire. On ne peut pas dire oui au Tanakan et non au Mercurius 5CH si on n'a pas une

politique de santé. Nous ne sommes pas là pour analyser ponctuellement les dossiers qui tombent. Nous sommes là pour être cohérents. Nous sommes là parce que les prescripteurs nous regardent.

Monsieur VITTECOQ

Jean-François, nous sommes experts, nous sommes consultés, nous avons un avis consultatif. Chacun va voter. Et puis finalement, si la décision est de trouver qu'il n'y a pas de bénéfice, pas de risque, et qu'il n'a pas sa place, nous verrons ce que décident les autorités.

Je crois que nous sommes dans une situation où les choses doivent être clarifiées par rapport au médicament. Il n'y a pas de honte à ce que ce médicament ait une AMM en 1974. La situation de besoin était totalement différente. On ne connaissait pas la DMLA ou à peine. Aujourd'hui, pour la DMLA particulièrement... On va nous demander de voter, de façon globale, sur le bénéfice/risque, mais sur le fond, il y a certaines indications, qui, je trouve, sont profondément scandaleuses. Pour la DMLA aujourd'hui, c'est une perte de chance. On ne peut pas laisser les gens utiliser du Tanakan, retarder une consultation ophtalmo qu'il est difficile d'avoir. Ils vont pouvoir accéder à l'ophtalmo. Je trouve que c'est important à prendre en compte. On doit pouvoir clarifier les choses.

Monsieur DOUCET

De façon très courte, tu dis Jean-François, c'est zéro sur zéro. Mais tout a été fait en ce sens. Quand on nous sort des études encore récentes avec 80 patients dans l'étude, c'est très bien pour faire prescrire. Ce sont des études « alimentaires » mais qui ne sont pas faites pour prouver quelque chose. S'ils avaient voulu prouver quelque chose, ils auraient mis 5 000 patients. Parce qu'avec les pathologies en question, ils les auraient trouvées. Tout a été fait pour que nous restions dans le vague. A partir de là, nous n'avons pas le droit de rester. Là. Dans ce cas, on joue le jeu du labo.

Monsieur BAUMELOU

Il me semble que le débat a beaucoup éclairé la question. Il me semble que la vraie question est : y a-t-il dans les indications actuelles du ginkgo biloba, en France, une perte de chance ? Il est vraisemblable que la réponse n'est pas univoque dans toutes les indications.

La deuxième chose, c'est un problème que je connais bien en prescription médicale facultative, c'est : quelle est l'attitude de l'Europe ? Parce que nous avons une réflexion pure et dure de scientifiques, de dire : dans le vertige, ça n'a aucun intérêt. Tout le monde est d'accord. Mais le problème, c'est que nous allons revoir les indications, et que va-t-il se passer dans les six mois ou l'année à venir en fonction des réflexions européennes, et quelle sera l'attitude des autres marchés européens vis-à-vis de la France ? Car si je vois arriver du ginkgo biloba sous une autre forme mais venant de l'Allemagne, je dirai qu'à mon avis, il y a six mois, il a été un peu perdu.

Monsieur MARANINCHI

Simplement pour dire que nous vous demandons un avis pour pouvoir prendre des décisions. Nos décisions, on peut le dire publiquement, ne vont pas être drastiques. On prend des décisions drastiques lorsqu'il y a un risque, mais l'absence de bénéfice est un problème vis-à-vis des prescripteurs et des patients français. Donc, le strict minimum est que nous nous devons de les informer de l'évaluation faite. C'est la première chose.

En ce qui concerne l'Europe, bien sûr nous informerons l'Europe de la position que nous prendrons puisque c'est la règle. Vous avez remarqué que nous ne vous consultons pas pour l'instant, mais on pourra prendre la décision de façon secondaire, on peut aussi lancer une réévaluation bénéfice/risque de ce médicament à

l'Europe. Comme de beaucoup d'autres. Mais nous avons aussi certains devoirs nationaux en termes d'utilisation et de bonne utilisation. Il est normal que l'Europe nous renvoie à nos propres responsabilités en disant : franchement, si le Tanakan vous en prescrivez beaucoup, c'est peut-être votre problème plutôt que celui de l'évaluation européenne. On essaie un peu de balayer devant sa porte. Nous sommes très présents à l'Europe, mais nous n'allons pas non plus solliciter le CHMP sur tous les produits. Il y a des décisions que nous pouvons prendre, et il y a divers manières d'agir. Nous n'allons pas rester complètement passifs et nous allons travailler médicament par médicament, et classe de médicament par classe de médicaments. C'est ce qui est fait lorsqu'on les enregistre. C'est ce qu'on peut continuer à faire lorsqu'on les remet en question, et j'espère que les choix qui sont faits seront judicieux. En tout cas, ils seront transparents.

Monsieur RICHE

La question m'irait très bien mais comme il y a des états d'âme, est-ce qu'on ne pourrait pas mettre : considérez-vous que le bénéfice du médicament est démontré dans les indications actuelles de l'AMM ? Si ça arrange. Parce qu'en réalité, le problème est là. Est-ce que le bénéfice est démontré ?

Monsieur VITTECOQ

Bénéfice et risque. C'est ce que disait Jean-François. Bénéfice zéro, risque zéro.

Monsieur RICHE

Oui, mais est-ce que le bénéfice est démontré ?

Monsieur VITTECOQ

On ne parle pas de bénéfice sans risque.

Monsieur RICHE

Si vous voulez, après, on pourra parler de bénéfice et de risque, mais quand même, je crois qu'il serait intéressant qu'une des premières fois, nous nous positionnions sur ce bénéfice. Est-ce que vous pensez que le bénéfice est démontré dans les indications actuelles ?

Monsieur VITTECOQ

Je demande que nous restions sur cette question que nous avons définie. Deuxièmement, cette commission devant évoluer vers une commission bénéfice/risque, la question sera toujours celle-là. Et il y aura ces cas de figure puisque nous avons dit que nous allons nous lancer dans une réévaluation de beaucoup de médicaments, c'est le premier.

Monsieur BERGMANN

Une commission bénéfice/risque ferait bien de commencer à définir ce qu'est un bénéfice/risque favorable avant de demander s'il l'est ou ne l'est pas. C'est là où je dis que nous ne sommes pas cohérents. On commence par définir une méthode et on l'applique. Là, on l'applique alors qu'on n'a pas de méthode. Ce n'est pas cohérent.

Je ne sais pas ce qu'est un bénéfice/risque favorable. Expliquez le moi et après je pourrai voter. Mais on me dit : c'est favorable parce que c'est du placebo. Non, ce n'est pas favorable parce que des sujets âgés, ça leur fait trop de médicaments. Je ne sais pas diviser zéro par zéro. Donnez une méthode et après on l'appliquera. Là, on nous demande d'appliquer quelque chose sans méthode. Je ne sais pas faire ça, je m'abstiens.

Monsieur VITTECOQ

Mais tu sais que c'est un peu l'œuf et la poule, parce que de notre vote va découler une méthode.

Monsieur BERGMANN

Non. Relis Claude BERNARD, il n'y a pas l'œuf et la poule. Il y a une hypothèse, une méthode, une démonstration. Nous, on nous demande une démonstration avant de nous avoir demandé la méthode.

Monsieur LECHAT

Pour compléter ce que disait Dominique MARANINCHI, on pose cette question aujourd'hui. L'étape suivante, nous ferons en enquête auprès de tous les autres pays européens pour savoir quelle est leur position, quelle est la situation dans les différents pays, l'Allemagne en particulier, avant de se lancer dans un éventuel arbitrage européen. On fait en deux étapes. Aujourd'hui, interrogation, demande d'avis de la « COM » d'AMM. Ensuite, deuxième étape, enquête plus précise de la situation dans les différents pays européens, et dans un troisième temps, on verra ce qu'on fait.

Monsieur VITTECOQ

Et entre autre, retirer des indications spécifiques s'il faut en arriver là. Mais c'est déjà la première étape.

Il faut voter maintenant, nous avons fait le tour de la question. Vous répondez favorable ou défavorable. Considérez-vous le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de ginkgo biloba favorable dans les indications actuelles de l'AMM ?

Résultats du vote :

Question : considérez-vous le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de ginkgo biloba favorable dans les indications actuelles de l'AMM ?

Résultat : **défavorable : 15** **favorable : 1** **abstention : 4**

5. RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

– Botox 50, 100, 200 unités

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agit du RAPPE d'une extension de l'indication que vous aviez approuvée à la fin 2010, dont l'hyperactivité détrusorienne chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

8. MÉDICAMENTS DE NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE ET ANTALGIE

- Diprivan

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agit d'une harmonisation européenne.

- Effexor

Evaluateur de l'Afssaps

Cela concerne la rubrique « grossesse, allaitement ».

- Paracétamol –Codéine Ratiopharm

Evaluateur de l'Afssaps

C'est une AMM. Avec un usage bien établi et l'absence d'étude de bioéquivalence (exonération) acceptée.

Monsieur VITTECOQ

Pas de commentaires ? OK.

4- PROPOSITION D'ADOPTION DE RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE HORS AMM

- Référentiels de bon usage hors GHS concernant le Rituximab en médecine interne

Evaluateur de l'Afssaps

Nous avons accordé en avril 2008 un PTT, protocole thérapeutique temporaire dans la situation du lupus, réfractaire. Nous l'avons accordé pour une période de deux ans parce qu'il y avait deux études comparatives en cours dont nous attendions le résultat. Sachant que nous avons donné ce protocole sur des études rétrospectives ou ouvertes et que les patients sont inclus dans un registre, le registre AIR, qui est un registre de la Société française de rhumatologie. Nous avons des recueils donnés par ce registre.

Les deux études ont été publiées, et elles sont négatives. Elles ne montrent pas la supériorité du Rituximab par rapport au placebo. Les experts nous ont expliqué que les études avaient des biais. Pour l'étude Explorer, les patients n'étaient pas considérés comme réfractaires. Il y avait de fortes doses de corticoïdes dans les deux groupes. Pour l'étude Lunar, tous les patients ont reçu des corticoïdes et du mycofénoolate. Et dans les deux études, le placebo est meilleur que le Rituximab. Même s'il y a des biais, ce n'est pas du tout en faveur du Rituximab. Malgré une position des experts dans le domaine qui seraient pour garder le rituximab, nous proposons de suspendre le PTT.

Monsieur VITTECOQ

Il y a un autre élément. C'est l'apparition sur le marché du Belimumab.

Evaluateur de l'Afssaps

Il y a l'apparition du Belimumab qui a l'indication « en association aux traitements habituels chez les patients malgré un traitement standard ». Effectivement, nous pourrions nous positionner par rapport à ce traitement. De plus, il y a des risques avec le rituximab. Notamment des cas nouveaux de LEMP.

Monsieur VITTECOQ

Des commentaires particuliers ? D'accord.

C'est la suspension qui aura eu lieu trois ans après.

- Groupe de travail dermatologie du 29 septembre 2011

Evaluateur de l'Afssaps

Je vais vous parler de l'article 56. Ce sont des situations hors AMM dans le cadre de maladies rares. La HAS nous a saisis pour recueillir notre avis sur le bénéfice/risque de plusieurs produits, dans plusieurs pathologies dans le cadre d'une maladie bulleuse.

C'était très long à analyser, il y avait sept pathologies, à l'intérieur des pathologies, dans leur stratégie thérapeutique, ils avaient identifiés plusieurs produits hors AMM.

Si je commence par la pemphigoïde bulleuse, hors AMM sont proposés des corticoïdes en intra lésionnel, du Dexeryl, du méthotrexate, de l'azathioprine, du mycophénolate mofétil. Si on regarde les données, à chaque fois, les études sont non significatives. Nous avons une Cochrane de 2010 qui conclut qu'il n'y a pas de différence entre les différentes doses de corticoïdes qui est le traitement de première intention, et qu'il n'y a pas non plus de différence entre l'azathioprine et les échanges plasmatiques, entre l'azathioprine et le mycophénolate. La conclusion, c'est qu'il est nécessaire d'avoir des études cliniques sur tous les produits qui n'ont pas l'AMM.

A la lumière de tous ces résultats, je vous propose une classification en insuffisance de données. Peut-être que pour Dexeryl, de façon générale, on pourrait sortir ce produit puisque c'est l'indication est « sécheresse cutanée ». Il n'y a pas besoin de réévaluer la sécheresse cutanée dans la pemphigoïde bulleuse. Il n'y a pas eu de données spécifiques, mais on pourrait sortir Dexeryl en se disant que cette situation correspond à l'indication de l'AMM.

Monsieur DOUCET

Je reviens sur l'histoire de la Cochrane. C'est une méta-analyse ?

Evaluateur de l'Afssaps

Non. Ils ont regardé toutes les études.

Monsieur DOUCET

Ça veut dire qu'ils ont conclu que ce n'est pas significatif. Ça veut dire qu'il y a une insuffisance de données. Ça veut dire qu'en pratique, les prescripteurs peuvent prescrire en justifiant par une étude, en disant : on a une insuffisance de données, mais on peut le faire. C'est comme ça que ça se passe maintenant avec le

hors GHS. Or, est-ce qu'on a vraiment une insuffisance de données quand on peut se permettre d'avoir une méta-analyse qui ne conclue pas ? Là, on a suffisamment de données, non ? Je ne connais pas suffisamment le sujet, mais je suis un peu perturbé

Evaluateur de l'Afssaps

Suffisamment de données pour dire qu'il ne faut pas prescrire du méthotrexate ? On est quand même dans des pathologies rares. On n'a pas été jusqu'à dire qu'il y avait une perte de chance pour les patients. Le groupe de travail et de qualification était resté sur la notion qu'on n'a pas assez de données pour positionner le produit et dire que son bénéfice/risque est favorable.

Monsieur BAUMELOU

Mais Nathalie, la méthodologie, c'est la Haute autorité de santé qui nous dit : dans ces indications, ces médicaments sont utilisés et qu'il faut revoir le dossier.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous sommes dans les protocoles nationaux de diagnostic et de soin, les PNDs pour les maladies rares. Les centres de référence établissent un document dans lequel ils mentionnent tout ce qui est utile à la prise en charge thérapeutique. Après, identification de tout ce qui est hors AMM, la HAS se tourne vers l'AFSSAPS qui évalue le bénéfice/risque pour une prise en charge financière. Si on donne un avis favorable, on va transmettre notre avis à la HAS et elle, si elle suit notre avis, va transmettre au ministère une demande pour une prise en charge financière systématique. Là, si on est dans l'absence de données, effectivement, la prescription peut se faire au titre que le hors AMM est autorisé en France, mais on est dans la problématique du remboursement.

Je passe à la suivante, pemphigoïde cicatricielle. De même, il y avait dans la stratégie beaucoup de produits identifiés. Je commence par ce qui est assez simple, les immunoglobines, nous avons déjà donné un avis favorable dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire dans le cadre de la prise en charge à l'hôpital des médicaments chers. Mais cela se télescope avec l'évaluation des médicaments qui sont identifiés dans cette maladie rare.

Pour Dexeryl, je vous propose la même chose. Il n'y a pas de donnée spécifique dans la pemphigoïde cicatricielle mais il s'agit de sécheresse cutanée.

Par ailleurs, ils avaient identifié des corticoïdes en infralésionnel, de l'Etanercept et du Rituximab mais il n'y a aucune donnée. On ne peut pas évaluer le bénéfice risque.

Ensuite, toujours dans la pemphigoïde cicatriciel, mais là pour d'autres produits :

La sulfasalazine : deux études ouvertes montrent une amélioration clinique sur des petits effectifs qui n'utilisaient pas stricto sensu de la sulfasalazine mais d'autres sulfonides.

L'azathioprine : une étude comparative non-significative.

Le mycophénolate, il n'y a que des études ouvertes ou rétrospectives sur des petits effectifs.

Le Cyclophosphamide : il y en a un peu plus de données. Des deux études comparatives sur 64 patients sont anciennes avec des méthodologies très tordues. Les études ouvertes sont non significatives. Il a été conclu qu'il n'y avait pas assez de données pour évaluer le bénéfice/risque. En fait, nous sommes toujours, sur tous les produits, avec une insuffisance de données.

Monsieur DOUCET

Excusez-moi de vous embêter mais c'est un problème personnel que nous avons à résoudre. Soit au niveau des OMEDIT (Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques), soit au niveau de nos CHU. Qu'on dise : insuffisance de données, là par exemple, parce que des études ont été conduites qui n'ont conclu... D'accord. Par contre, insuffisance de données quand il n'y a pas de données... On passe notre temps à dire au prescripteur : si vous êtes en situation d'insuffisance de données, il faut soit que vous demandiez au centre de référence, soit que vous ayez une information plus récente pour que ce médicament soit pris en charge. Mais s'il n'y a pas de données, ce n'est plus une insuffisance de données. Certains risquent de jouer sur les mots en disant : vous l'avez mis dans le groupe 4. On peut quand même faire. Ils auront du mal à trouver des arguments. On ne les aide pas dans cette situation. Je ne demande pas un groupe 5, c'est déjà trop. Mais on ne les aide pas, nous allons être embêtés.

Evaluateur de l'Afssaps

On n'est pas là dans le protocole thérapeutique. Ils peuvent se référer au protocole national de diagnostic et de soin élaboré par le centre de référence et validé par la Haute autorité de santé, qui le mentionne en accord professionnel. Quand on va dire à la HAS ce que nous avons évalué, et qu'il n'y a pas de données, que nous ne sommes pas sûrs que le bénéfice/risque soit favorable, est-ce qu'elle ne va pas revoir ses textes ? Parce qu'aujourd'hui, ses textes sont publiés et mentionnent tous ces produits hors AMM. Ça veut dire qu'il faut hyper s'articuler avec la Haute autorité de santé quand ils font des référentiels avec du hors AMM. Mais nous allons le faire.

Pemphigus : la corticothérapie a l'AMM, la Dénatoprime a l'AMM. Déjà, on n'est pas dans le vide thérapeutique. D'autres produits ont été identifiés comme pouvant être utiles ou ont été identifiés comme figurant dans la littérature.

Triamcinolone en intralésionnel, une étude comparative non-significative.

Cyclophosphamide : une étude montre que l'Azathioprine qui a l'AMM est meilleure que le cyclophosphamide. Des études comparatives qui sont non-significatives.

Le bolus de méthylprednisolone : des études cas témoins sur de petits effectifs. Pour tous ces produits, nous avons encore trois statuts en insuffisance de données.

Un seul produit a passé la barre. Dites moi si vous êtes d'accord pour le Cellcept dans le pemphigus. On a une étude comparative versus Azathioprine, qui a une AMM, je vous le rappelle, qui montre que le mycophénolate est supérieur en termes de contrôle de la maladie par rapport au produit qui a l'AMM avec un nombre de patients nécessaire à traiter qui est de 3,7. Un risque relatif de 0,72.

Nous avons aussi un délai de réponse plus court avec le Mycophénolate : 74 jours alors que celui de l'Azathioprine est de 91 jours. On a une épargne cortisonique dans certaines études.

Donc, on a dit que nous étions d'accord pour donner un avis favorable au Mycophénolate dans le pemphigus étendu et sévère cortico-dépendant ou cortico-résistant, en alternative à l'Azathioprine. On a demandé un suivi des patients.

Monsieur VITTECOQ

La question que tu nous poses, sur avis favorable, je crois que le groupe aujourd'hui est clair, avis favorable bien entendu. L'idéal serait de convertir l'essai dans une AMM.

Monsieur BERGMANN

Si Roche accepte, on peut leur demander de faire quelque chose pour AVASTIN dans la DMLA

Evaluateur de l'Afssaps

On leur a déjà demandé. Ils ont dit non.

Pemphigus : il y avait deux autres situations qui se télescopiaient avec des protocoles thérapeutiques temporaires. On n'a pas réévalué les protocoles thérapeutiques récents sur le pemphigus en deuxième intention et les immunoglobulines en troisième intention.

Après, une nouvelle situation : c'est l'épidermolyse bulleuse acquise. Là, il n'y a rien dans la littérature : des cas isolés rapportés qui montrent que ça marche. On a tout mis en insuffisance de données. Je pense que c'est sans appel. Il n'y a rien.

Ensuite, la dermatose à IgA linéaire. C'est pareil. Par accord professionnel, ils utilisent certains produits, mais il n'y a rien, aucune étude dans la littérature.

Encore une dernière situation : la dermatite herpétiforme. La Sulfasalazine est utilisée mais selon l'étude, ce n'est pas la Sulfasalazine qui est évalué mais une autre formule. C'est une étude rétrospective.

Dans la pemphigoïde de la grossesse, ils utilisent ponctuellement le Dexeryl, mais là, je vous propose de façon générique qu'on considère que l'on se trouve dans l'AMM.

Monsieur VITTECOQ

Bien. Je pense que vous êtes tous d'accord avec ce que propose Nathalie.

Evaluateur de l'Afssaps

Ça montre la difficulté de l'exercice d'évaluer du hors AMM dans les maladies rares et de savoir où on met la barre. Pour autant, quand il n'y a pas de données, est-ce que l'AFSSAPS peut dire oui ? On nous demande d'évaluer le bénéfice-/risque et s'il n'y a pas de données...

Monsieur VITTECOQ

C'est pour ça qu'il y a une certaine frustration sur la seule indication et le seul médicament pour lequel quelque chose favorable se dessine. C'est important de le souligner.

OK. Merci beaucoup.

6. MÉDICAMENTS DE CARDIOLOGIE ET THROMBOSE

- Isoptine

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agit d'une succession de demandes de modification qui ont été déposées par le laboratoire. C'est du Vérapamil. Je propose de ne pas rentrer dans le détail des modifications, ça n'a pas d'intérêt Les

modifications portent essentiellement sur les interactions médicamenteuses, les effets indésirables, les précautions d'emploi.

– Praxinor

Evaluateur de l'Afssaps

Pour répondre à la question précédente de Jean-François BERGMANN sur le Praxinor, il y a bien une réévaluation bénéfique/risque de prévue pour ce médicament. C'est vrai que c'est un médicament à base de théodrénaline et cafédrine indiqué dans l'hypotension orthostatique, et l'ensemble de cette classe de médicaments dans cette indication va être revue par le groupe cardio.

Là, il restait un point bloquant sur les interactions posées par le groupe interaction. Donc, le groupe a décidé d'associer, d'ajouter cette spécialité à la liste des sympathomimétiques et d'associer les interactions de cette classe.

Monsieur BERGMANN

Juste un mot. Dans ce cas, vous avez très légitimement séparé d'un côté le Gutron qui a une indication spécifique et une efficacité démontrée et de l'autre côté, Praxinor, Hept-A-Myl ou Effortil, pour lesquels il est clair que les indications sont médiocres dans l'hypotension orthostatique (où le vrai traitement c'est le bas de contention et pas le médicament). Et là, le risque n'est pas zéro. C'est infiniment plus facile de trancher sur cette classe-là à bénéfique quasi nul et à risque non nul que pour ce qu'on a fait préalablement pour Tanakan. C'est pour ça que c'est presque paradoxal qu'on pose encore la question de faire tout le travail d'évaluation que vous aurez à faire pour ces quatre médicaments alors qu'on peut déjà quasiment savoir quel sera le résultat final. C'est ça qui est un peu désespérant pour vos efforts. De temps en temps, on fait beaucoup d'effort pour de l'incertitude, et de temps en temps, vous faites beaucoup d'effort, presque plus, pour quelque chose déjà quasi certain. C'est pour ça que je me permets d'insister sur l'importance de définir une politique.

Evaluateur de l'Afssaps

Je précise quelque chose pour tout à l'heure le Tanakan, c'est l'ensemble de la classe qui a été revu dans la claudication intermittente, et c'est vrai que pour certains, la discussion a été plus facile en groupe Cardio. Nous aurons l'occasion d'en reparler dans une prochaine commission d'AMM.

Monsieur BERGMANN

Par exemple, le Torental, on ne l'a pas revu là ?

Evaluateur de l'Afssaps

Non, mais il sera présenté bientôt.

Evaluateur de l'Afssaps

Le dernier dossier du groupe cardio, c'est la demande d'AMM de l'Urapidil Nordic Pharma 100 mg, solution injectable. Il s'agit d'une demande d'AMM hybride. C'est une demande qui s'apparente à une demande générique. Le groupe a émis un avis favorable à cette demande d'AMM. L'ensemble des données d'efficacité et de sécurité ont été revues en 2008 dans le cadre d'une procédure européenne avec la France comme Etat membre de référence. Ce dosage est déjà autorisé en France pour la spécialité de référence

l'Eupressyl. Le groupe a émis un avis favorable. Au niveau du groupe pharmaceutique, il me semble qu'il y a une mesure d'instruction.

Monsieur VITTECOQ

D'accord. Pas de commentaires ?

7. MÉDICAMENTS DE DIABÉTOLOGIE, UROLOGIE ET GYNÉCOLOGIE

Evaluateur de l'Afssaps

Pour la Metformine Biogaran, il faut que M. DETILLEUX, M. CLAUDE et M. MAINCENT sortent.

- Metformine Biogaran 500, 850, 1 000 mg

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agit juste de demande d'alignement des rubriques thérapeutiques de ces génériques sur la spécialité de référence. Avis favorable du groupe.

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

- Dexdor, solution à diluer

Monsieur VITTECOQ

C'est la dexmedetomidine, un produit qui a une AMM centralisée pour la sédation en réanimation ou anesthésie et qui est strictement réservé à l'usage hospitalier, c'est assez facile. On n'a pas identifié de prescripteur spécifique, parce qu'il y a eu une discussion sur l'utilisation éventuelle en soins palliatifs. Sur le fond, c'est réservé à l'hôpital.

- Votubia 2,5 mg, 5 et 10 mg

Monsieur VITTECOQ

C'est la troisième forme d'Everolimus indiqué dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie orpheline. C'est un marché orphelin. Nous avons proposé une prescription hospitalière. Sans spécialiste. Mais nous avons eu un débat sur la difficulté que pouvait soulever ce dossier s'il était prescrit en DCI, puisque c'est la troisième forme d'Everolimus, mais qu'à chaque fois qu'il y a une nouvelle indication pour un nouvel Everolimus, ce sont les doses qui changent. Là, les doses sont assez élevées, il risque d'y avoir des erreurs. Il faut être vigilant.

Madame BONGRAND

Le Certican, il me semble que ce sont des comprimés à 0,5 mg.

Monsieur VITTECOQ

Et là, c'est 2,5 mg.

Madame BONGRAND

C'est vrai que le fait d'avoir une dénomination commerciale différente, d'emblée, ça ciblait l'utilisation. Si on passe à la prescription en DCI, ce qui va arriver demain, il faudra être très vigilant sur les posologies. Déjà l'être maintenant, et encore plus quand nous passerons à la prescription en DCI, parce que les posologies sont vraiment différentes.

Monsieur VITTECOQ

Il y a un autre débat qu'on n'a pas mis dans le compte-rendu qui est que les prix seront certainement différents. Quand il y a une nouvelle indication, il y a un nouveau dosage, et le prix est beaucoup plus fort. On va donc trouver une situation où d'ailleurs certaines personnes vont peut-être bricoler en prenant deux comprimés de l'autre indication.

Madame BONGRAND

Tout à fait puisque le nouveau produit concerne une maladie orpheline. Ils tiennent des prix très élevés. Très vite, on risque d'avoir un prescripteur qui jongle avec ces différentes spécialités mises sur le marché avec des prix différents.

- Zytiga 250 mg

Monsieur VITTECOQ

C'est l'Abiratéron pour le cancer de la prostate pour lequel nous avons une prescription initiale hospitalière annuelle par un oncologue. Nous n'avons pas relevé la présence des chirurgiens. Nous sommes restés sur le fait que les chirurgiens étaient prescripteurs potentiels. C'est la règle avec l'INCA sur l'utilisation des chimiothérapies ou des produits apparentés. Un certain nombre de chirurgiens ont une habilitation à la cancéro. Donc, on a considéré qu'on devait rester sur cette ligne-là.

- Soriatane 10 et 25 mg

Monsieur VITTECOQ

On l'a revu mais c'était pour une régularisation du plan de gestion de risque pour les grossesses, des rétinoïdes en général. C'est une régularisation.

- Multaq 400 mg

Monsieur THERY

Je reviens sur cette histoire de Multaq. Je crois qu'il faudrait revenir sur la définition de persistant en en prenant les guidelines. Il y a une confusion. Il y a les aiguës, les chroniques, les paroxystiques, les intermittentes, les constantes, les permanentes et les persistantes. Ce n'est pas très clair. Persistant. Une fibrillation auriculaire peut s'arrêter spontanément, ça s'appelle paroxystique. Si le phénomène se reproduit, ça s'appelle récidivante, ou récurrent. Si ça dure plus de sept jours, ça s'appelle persistant. Et si ça résiste à la cardioversion, ça s'appelle permanent. Là, ce sont des indications très précises, c'est pour la

paroxystique et la persistante. Mon souhait était qu'on mette en dessous en note la définition de la persistance, c'est-à-dire un épisode de fibrillation auriculaire qui dure plus de sept jours et qui s'arrête spontanément ou par cardioversion.

Monsieur VITTECOQ

Mais nous, dans le groupe Prescription et délivrance, on ne revoit que les conditions de délivrance et non l'AMM qui a été revue au niveau du CHMP pour aboutir à ce libellé-là, qui certes n'est pas très satisfaisant. Je crois que ce que tu soulignes, c'est qu'il faut une communication de l'agence qui soit claire sur cette définition. On ne change pas un mot de l'AMM, par contre on peut, à travers un traitement spécifique émanant de l'agence clarifier ce que tu suggères. Pour nous, que ce soit suffisamment complet...

Monsieur THERY

On ne peut pas mettre la définition en note, c'est impossible.

Monsieur VITTECOQ

C'est pour ça qu'on a dit qu'il faut que ce soit réservé aux cardiologues.

Monsieur LECHAT

Quel est ton problème, parce que l'AMM, c'est FEA non permanente.

Monsieur THERY

Elle est persistante. C'est contre-indiqué dans les permanentes et c'est indiqué dans les persistantes. Un cardiologue chevronné, il comprend la différence. Une fièvre persistante, en général, c'est une fièvre qui persiste, donc qui dure. Il y a là des subtilités qui sont dans la définition des guidelines et qu'il faudrait mettre clairement. Maintenant que c'est réservé à des spécialistes de cardiologie, ce n'est plus très grave. Moi ça m'inquiétait au moment où c'était un peu considéré comme la cordarone, n'importe qui pouvait l'utiliser.

Monsieur VITTECOQ

Tu es d'accord pour qu'on le réserve strictement aux cardiologues ?

Monsieur THERY

Oui.

Monsieur VITTECOQ

Et la durée de prescription, il faut la limiter ou pas ?

Monsieur THERY

On l'arrête si le malade passe en fibrillation auriculaire permanente.

Monsieur VITTECOQ

Donc, réservé aux cardiologues, ça veut dire que les cardiologues peuvent faire une prescription de six mois, un an maximum. On a le droit de restreindre la durée ?

Monsieur THERY

Maintenant, on sait qu'il y a des interactions avec le Dabigatran, il y a des phénomènes qu'on n'imaginait pas au début. C'est un produit à surveiller de près, à manipuler par des gens qui savent le faire. Que ce soit réservé aux cardiologues, ça me paraît une nécessité. Maintenant, pour les histoires de renouvellement, ça m'échappe un peu.

Monsieur VITTECOQ

Parce que tu auras des cardiologues qui vont prescrire un an. Est-ce qu'il faut, et est-ce qu'on a le droit de le restreindre à six ou trois mois ?

Monsieur LECHAT

En 4.4, il y a marqué qu'il faut faire un ECG au moins tous les six mois. C'est ce qui a été rajouté. Au moins obtenir un critère d'efficacité pour vérifier que le patient était toujours en rétro-sinusal à six mois, parce que s'il repasse en FA et qu'elle devient permanente, ça devient une contre-indication. Je le rappelle, c'est l'étude Palace, dans la FA permanente qui montre un effet délétère. Je suis d'accord avec toi que la catégorisation était subtile et doit être réservée aux cardiologues entre ce qui est persistant, ce qui est paroxystique, ce qui est permanent. Quand tu reprends l'indication, Multaq est indiqué pour le maintien en rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients qui ont une fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante. On doit prescrire le Multaq en rythme sinusal. C'est très clair, le Multaq doit être prescrit chez un patient en rythme sinusal. C'est l'idée.

Monsieur VITTECOQ

Donc, strictement réservé aux cardiologues et sans durée de prescription spécifique. Les cardiologues sachant lire le RCP vont effectuer la surveillance qu'ils doivent faire.

Monsieur LECHAT

Il faut qu'ils vérifient que le patient ne passe pas en FA permanente avec au moins un ECG tous les six mois.

Evaluateur de l'Afssaps

L'Europe n'a pas introduit de limitation de durée de prescription indépendamment de cette réflexion

Monsieur VITTECOQ

Elle l'a introduit de fait en disant qu'il faut faire un ECG à six mois.

Monsieur LECHAT

A l'extrême limite, on a dit qu'il n'y a pas besoin de faire un électro pour un diagnostic de fibrillation auriculaire.

Monsieur LIARD

On dit qu'il y a une arythmie, mais pas une fibrillation auriculaire.

Monsieur THERY

Si, ça se fait. Un bon clinicien le fait facilement. Il faudrait quand même qu'il y ait un mode d'emploi quelque part pour bien définir la persistance, la permanence, la récurrence. C'est une communication à part, mais il faudrait que ce soit fait.

Monsieur DOUCET

Vu le débat sur ce sujet, ça ne vaudrait pas le coup qu'il y ait une « dear-docteur letter » aux cardiologues ?

Monsieur LECHAT

Les cardiologues, ils savent de quoi ils parlent. On ne va pas faire une « dear-docteur letter » pour leur expliquer la définition de la FA qu'ils ont eux-mêmes défini.

Monsieur DOUCET

Ce n'est pas évident. Vous avez eu un débat qui était...

- Soliris 300 mg

Monsieur VITTECOQ

Soliris en perfusion, qui avait son AMM pour l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, extension d'indication au syndrome hémolytique et urémique pour lequel nous proposons une réserve hospitalière, médecine interne néphro, et nous avons oublié les pédiatres. Je pense que la maladie est essentiellement pédiatrique.

- Ferinject 50 mg

Monsieur VITTECOQ

Nous avons actualisé les conditions de prescription du Ferinject aux autres fers injectables, à savoir une prescription hospitalière et une première injection à l'hôpital, c'était le seul qui n'avait pas une première injection à l'hôpital, car à vrai dire, il y a des risques de toxicité. On ne voit pas pourquoi le Ferinject serait différent des autres.

Madame BONGRAND

Il y avait un autre problème concernant le Ferinject, parce qu'il est dans le vide contrairement aux autres. On s'était demandé pourquoi il était passé à travers les mailles du filet.

10. MÉDICAMENTS NUTRITION HÉPATHO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

- Sonovue 8 microlitres

Evaluateur de l'Afssaps

C'est un produit de contraste. Procédure centralisée. Le groupe CPD avait demandé au GTNHG son avis sur une demande du syndicat des gastro-entérologues sur les possibilités de prescription et d'utilisation de ce produit qui est un renforçateur de contraste vasculaire pour le diagnostic des lésions hépatiques lors des échographies. Le GTNHG n'est pas favorable à l'extension des conditions de prescription et souhaite

même que l'ensemble des prescripteurs qui sont aujourd'hui autorisés soient revus de nouveau par le groupe CPD.

- Eurobiol 2 500, 12 500, 40 000 U

Evaluateur de l'Afssaps

Deux demandes d'extension de gamme pour Eurobiol. Une extension sur des faibles dosages 12 500, 2 500 unités par dose, et une demande d'extension pour une forme fortement dosée à 40 000 unités par dose, sachant que le GTNHG a émis une mesure d'instruction dans la mesure où ces demandes ne sont étayées par aucun élément permettant de juger de la pertinence clinique des schémas posologiques proposés.

11. MÉDICAMENTS DE PRESCRIPTION MÉDICALE FACULTATIVE

- Dolliallergie triamcinolone

Monsieur LIARD

C'est le générique de base. Ils ont fait une demande d'AMM et d'exonération selon la procédure d'un usage médical bien établi. Mais il y a une directive européenne qui vous est résumée en page 381 qui définit comment on peut utiliser la procédure de l'usage médical bien établi concernant les suspensions pour pulvérisation nasale. Cette procédure n'a pas été respectée. C'est simplement la même composition sans qu'on sache si les particules sont identiques, si le dispositif d'administration délivre la même chose... Donc, nous vous proposons un projet de rejet.

Madame GAYOT

Je pense que ça a été évalué en pharmaceutique. Nous avons vu que la taille, la dose délivrée était identique à celle de Nasacort si c'est ça le problème.

Monsieur LIARD

Oui mais nous n'avons aucun élément pour nous dire que la Triamcinolone était la même chose que le Nasacort dans le dossier. Ça a peut-être été vu en pharmaceutique mais cela n'a pas été fourni dans le dossier. Je veux bien qu'on revoie ces éléments-là. « La recommandation en vigueur dans les dossiers abrégés pour demande d'AMM des spécialités par voie nasale doit être formulé conformément à l'article... ». Il faut qu'il y ait une démonstration de l'équivalence thérapeutique avec la spécialité de référence, c'est-à-dire pas seulement le fait que ce soit la même chose en termes de composition et éventuellement de particules. C'est assez clair qu'il faut une démonstration d'équivalence thérapeutique, ce qui n'avait pas été apporté dans le dossier. On avait uniquement de la bibliographie avec des essais tous faits avec Nasacort. Nasacort est efficace, néanmoins, rien ne nous indique que ce produit est exactement la même chose que Nasacort.

Evaluateur de l'Afssaps

L'avis du groupe de travail pharmaceutique est page 383.

Monsieur VITTECOQ

Et c'est une mesure d'instruction. Il faut donc attendre la fin de l'instruction.

Monsieur LIARD

On reverra ça avec le groupe pharmaceutique.

Madame ANDRIEU

Quand on regarde le relevé d'avis pharmaceutique, effectivement, on pose les questions par rapport à la taille des particules, qu'elles soient parfaitement bien définies pour s'assurer d'une taille de particules homogènes entre la référence et ce produit-là. Ça fait partie des questions pharmaceutiques.

Monsieur VITTECOQ

Pour lesquels nous n'avons pas la réponse à l'heure actuelle. C'est pour ça que c'est légitime.

Madame ANDRIEU

On est en mesure d'instruction depuis 2010.

Monsieur VITTECOQ

Mais je comprends que le jour où la mesure d'instruction est levée parce que le laboratoire aura bien répondu et que la réponse est satisfaisante, à ce moment vous êtes d'accord.

Monsieur LIARD

Notre problème est de définir ce qu'est une équivalence thérapeutique.

Madame ANDRIEU

Nous vous donnerons les équivalences pharmaceutiques.

Monsieur LIARD

La note for guidance européenne parle d'équivalence thérapeutique. M. le Président, c'est quoi une équivalence thérapeutique ?

Madame GAYOT

C'est défini dans la note d'explication.

Monsieur LIARD

On va reprendre ces éléments-là parce que ce n'est pas extrêmement clair.

Monsieur BERGMANN

Pour ces problèmes... Soit il n'y a aucune différence dans la taille des gouttes, et à ce moment-là, on n'a pas besoin de clinique. Soit il y a une différence qui peut avoir des conséquences cliniques en particulier dans les aérosols : dans l'asthme où on a besoin d'une utilisation au bon endroit dans la petite bronche. Et à ce moment-là, toi tu demandes de la clinique. Mais dans l'utilisation locale, nasale ou finalement, c'est pschitt, avec un effet topique immédiat local, si les gouttes sont de même taille et ont la même viscosité, l'effet local sera le même et tu n'auras pas besoin de demander la clinique. Si en revanche on a des raisons

de penser que les différences puissent avoir des conséquences sur l'effet topique local, à ce moment-là, il faut demander la clinique.

Monsieur LIARD

C'est vrai qu'on avait vu ça. C'est défini dans ces éléments-là et on reverra effectivement cela avec l'avis du groupe pharmaceutique.

Evaluateur de l'Afssaps

Pour être bien clair, on notifie le projet de rejet ?

Monsieur LIARD

Oui.

Evaluateur de l'Afssaps

Parce qu'il y a deux avis, un avis groupe clinique et un avis groupe pharmaceutique. Il va y avoir une notification qui va reprendre à la fois les questions du groupe de travail clinique et celles du groupe pharmaceutique. On est d'accord pour notifier le projet de rejet à la firme.

Monsieur LIARD

Je pense qu'il faudrait modifier « en mesure d'instruction ».

Evaluateur de l'Afssaps

C'est toujours l'avis le plus défavorable qui est retenu.

Monsieur LIARD

Si ça peut inciter l'industriel à la conduire...

Evaluateur de l'Afssaps

Habituellement, pour un projet de rejet, on laisse trois mois, et un an pour une mesure d'instruction. Dans la mesure où il y a un projet de rejet au niveau thérapeutique et une mesure d'instruction au niveau pharmaceutique, ce qu'on va notifier, c'est le plus défavorable, le projet de rejet, en laissant un délai de trois mois.

Monsieur LIARD

On peut modifier l'avis. Si j'ai bien compris, la commission d'AMM s'oriente plutôt vers une mesure d'instruction.

Madame GAYOT

Les deux sont liés.

Evaluateur de l'Afssaps

Donc, on fait sur le dossier une mesure d'instruction en reprenant les arguments des deux côtés.

Monsieur LIARD

Très bien. Merci de cet éclaircissement.

- Rennie glacial sans sucre

Monsieur LIARD

C'est du carbonate de calcium et de magnésium lourd. C'est une extension de gamme, simplement une modification des arômes. Ce n'est pas très compliqué. Cependant, on n'a aucunes données actualisées sur le dossier. On s'était dit qu'à l'occasion de cette demande-là, nous aurions bien aimé avoir quelques données de sécurité. Nous proposons une mesure d'instruction pour qu'ils actualisent leurs dossiers.

Monsieur BERGMANN

Là encore, je reviens sur mon obsession de cohérence et de visibilité. Qu'est-ce qui vous prend brutalement, pour le bon vieux Rennie, maintenant qu'il est « glacial sans sucre », ce qui n'est pas une révolution, de demander à la firme qu'ils fournissent un dossier scientifique avec des données actualisées, une recherche bibliographique récente montrant qu'aucun fait nouveau majeur toxicologique ou pharmacologique ou clinique concernant les principes actifs n'ont été rapportés.

Monsieur LIARD

C'est Rennie, mais ils peuvent bosser un peu et réactualiser les données de sécurité.

Monsieur BERGMANN

Là encore, c'est un problème de méthode. Ce n'est pas l'œuf et la poule. Est-ce qu'on a décidé que toutes les x années on demande au bicarbonate de sodium, aux vieilles soupes, au séné, à la bourdaine, au magnésium, de nous donner une réactualisation ? Soit c'est oui, soit c'est non. Mais si c'est oui, il faut le faire pour tous. Si c'est non, il faut le faire pour aucun. Vous ne vous rendez pas compte à quel point tout ce que nous disons est analysé d'une façon byzantine, scrutée. On se gausse après de positions qui n'ont pas la cohérence de l'Histoire. C'est pourquoi je me permets d'insister.

Monsieur LIARD

Je souscris complètement à ça. Nous avons aussi un grand souci de cohérence au sein de notre groupe. Effectivement, nous souhaitons des données réactualisées quand une firme nous dépose un dossier. Et on le demande pour tous. C'est absolument systématique. On peut considérer que si la firme fait cet effort-là de faire une nouvelle galénique, une nouvelle présentation, un nouveau non, c'est qu'ils espèrent en récupérer quelques subsides, et que par conséquent, ils peuvent nous fournir des données réactualisées. On ne demande pas forcément qu'ils nous fassent un essai thérapeutique sur 2 000 patients, ni une Cochrane, mais qu'ils nous donnent leurs données de pharmacovigilance, et s'il y a des données nouvelles, qu'ils nous les fournissent. Ça me semble tout à fait cohérent, et on le fait systématiquement.

Monsieur VITTECOQ

Vous avez marqué en haut de la page 388 que le produit a été introduit sur le marché en 1935.

Monsieur LIARD

C'est qu'une actualisation est possible.

- Strepsilcelsius, pastille à sucer

Monsieur LIARD

C'est aussi une extension de gamme. Il y a eu une nouvelle directive sur les préparations antiseptiques qui demande maintenant la réalisation d'essais in vitro. Ça rentre dans ce cadre-là. On propose une mesure d'instruction, parce qu'on doit avoir quelques essais in vitro. Il y a une petite note qui dit que le PMF déplore toujours les noms de fantaisie qui sont demandés mais aussi des fois accordés. Je me fais ici l'écho du groupe. Finalement ils ont changé parce qu'il n'avait pas été accepté. Strepsilcelsius, ça s'appelle maintenant Strespsilchaud. Nous sommes souvent confrontés à ça. Nous avons un vrai problème. Nous ne voudrions pas que ce qui est un médicament, puisqu'on nous demande des AMM et que nous avons une certaine rigueur de pensée et d'analyse que nous essayons de mettre en place, notamment dans le groupe PMM, que ça s'apparente trop à de la confiserie. Parce qu'on a eu le Strepsilcarambar et autre chose comme ça. Ça nous désole, c'est du médicament, pas de la confiserie.

Monsieur GIRAUD

C'est aussi efficace que n'importe quelle confiserie. Parce que les deux antiseptiques ont une efficacité excessivement faible. En plus, Per os, comme ça, ça ne sert strictement à rien. Tout le monde le sait mais on continue à faire de la confiserie pharmaceutique. Il vaut mieux aller prendre du Ricola au menthol. C'est aussi efficace et certainement mieux toléré.

Monsieur LIARD

Je ne sais pas si c'est mieux toléré.

Monsieur GIRAUD

Tu connais la composition du Ricola ? Tu regarderas.

Monsieur BERGMANN

17 plantes suisses, c'est tout de suite mieux, c'est propre ! Du coup, pour Strepsil, il faut aussi que tu demandes une actualisation des données, biblio, pharmaco, toxico ?

Madame GAYOT

Ce n'est pas de 1935.

Monsieur LIARD

Nous avons des choses comme ça actualisées.

- Strefen 8.75 mg

Monsieur LIARD

C'est du Flurbiprofène. Une extension de gamme avec un nouvel arôme orange sans sucre. Mais ça c'est plus récent donc nous n'avons pas demandé d'actualisation. Nous avons déjà un dossier précédemment

qui était restant. On propose néanmoins une mesure d'instruction parce qu'ils nous demandent les données précliniques à compléter en 5.3.

- Amorolfine Urgo 5%

Monsieur LIARD

C'est du vernis à ongle pour les mycoses des ongles. Il y a eu deux demandes. Il y a une première demande d'une variation de type II pour l'introduction de schémas dans la notice pour expliquer comment utiliser le vernis à ongle. On a donné un avis favorable à ces schémas qui apportent plus de clarté pour les patients.

Une deuxième demande a été faite de mise en accès direct, de médicament de médication officinale. Nous avons émis un avis défavorable à la mise en accès direct devant le comptoir pour deux raisons. D'abord parce que le diagnostic par le patient lui-même d'une mycose des ongles n'est pas forcément toujours facile, même si ça peut être une récurrence et qu'il a déjà eu un diagnostic. Mais les diagnostics différentiels ne sont pas toujours évidents, et l'efficacité éventuelle du produit ne s'appréciera qu'au bout de trois mois, ce qui apparaît long pour faire une épreuve thérapeutique. Donc, nous proposons un avis défavorable à la mise devant le comptoir de l'Amorolfine à 5%.

- Bronchokod

Monsieur LIARD

C'est une demande de libre accès. Il n'y a pas de problèmes, ça fait partie de la liste des médicaments auxquels on accède en libre accès. C'est un avis favorable.

- Ciclopirox Biogaran, vernis à ongles

Monsieur LIARD

C'est un avis favorable, c'est simplement une mise à jour des notices et annexes conformément au principes.

- Dafalgan, 1 g, poudre effervescente

Monsieur LIARD

On propose une mesure d'instruction parce que dans le dossier, il est dit usage médical bien établi, nous avons eu beaucoup de données sur l'efficacité du paracétamol, mais nous n'avons aucune étude de bioéquivalence, de biodisponibilité. Et dans la composition, il y a une différence concernant la quantité de sorbitol. On s'est posé la question de savoir si une plus grande quantité de sorbitol ne modifiait pas l'absorption du paracétamol. On propose donc une mesure d'instruction en demandant des études ou de bioéquivalence ou biodisponibilité de cette nouvelle forme.

- Lasoltussin 2 mg

Monsieur LIARD

C'est du dextrométhorphan. C'est l'inverse de ce qu'on voit d'habitude. C'est ici dans le cadre d'un déremboursement. Là la firme pharmaceutique demande une modification des annexes parce qu'ils souhaitent demander le déremboursement du dextrométhorphan. Il y a quelques petites modifications concernant les annexes, c'est simplement une adaptation à un nouveau statut. Pour nous, un avis favorable.

- Mitosyl irritations

Monsieur LIARD

C'est une demande sur l'ajout de trois conditionnements en différents tubes de 20 g notamment pour que le patient puisse emporter de petits conditionnements. Ça ne nous posait pas de problèmes devant le comptoir. C'est pour nous un avis favorable.

- Omeprazole Mylan générique 20 mg

Monsieur LIARD

C'est une demande de déliassage conformément à l'arrêté de délistage de l'Omeprazole. C'est un avis favorable.

- Rhinathiol expectorant

Monsieur LIARD

C'est un carbocistéine à 5%. C'est une demande de libre accès. Ça fait également partie de la liste qui permet ce positionnement en libre accès. C'est donc un avis favorable.

Monsieur BERGMANN

Je fais toujours mes petites remarques de forme pour vous faire part de notre souffrance à nous petits lecteurs de ces 900 pages. Nous n'arrivons pas à trouver dans les documents qui nous sont fournis les conclusions du groupe de travail. Ainsi, pour MitoSyl, il est page 509, à la fin du dossier. Pour le Locoïd, il est page 563 c'est-à-dire au début du dossier. Pour Tetralysal, il est au fil de l'eau en cours de dossier. Pour la page 655, il est au milieu du dossier. C'est très dur pour nous. Si on pouvait toujours avoir les conclusions du groupe de travail au même endroit, le lecteur serait plus heureux.

Evaluateur de l'Afssaps

On y travaille. On va vous proposer prochainement un nouveau format pour les relevés d'avis que j'espère plus clair et surtout plus homogène d'un groupe à l'autre. Le gros problème, c'est celui de l'homogénéité d'un groupe à l'autre.

Monsieur BERGMANN

L'homogénéité, la concordance, la cohérence. « Il ne faut pas espérer pour entreprendre, ni réussir pour persévérer ».

12. MÉDICAMENT DÉRIVÉ DU SANG ET DÉRIVÉ ET IMMUNO-TRANSPLANTATION

- Vivaglobin 160 mg

Evaluateur de l'Afssaps

C'est une immunoglobine sous-cutanée qui a une AMM dérogatoire parce qu'elle est fabriquée à partir de dons rémunérés. C'est un renouvellement biennal. Il faut juste savoir que pour Vivaglobin, il y a eu des événements thromboemboliques qui ont été rapportés il y a quelques mois. Les lots à activité pro-coagulante élevée ont été retirés du marché, et ne sont distribués aujourd'hui que les lots à activité pro-coagulante faible. Le RCP avait été également modifié. Il y a un article 36 de réévaluation du bénéfice/risque en cours. Sachant que toutes les mesures qui ont été mises en place pour éviter que des événements thromboemboliques ne ressurgissent et qu'aucun autre événement n'a été rapporté, le renouvellement est accepté. De plus, la commercialisation de Vivaglobin va être arrêté début 2012 et remplacée par Hizentra qui est une immunoglobine sous-cutanée commercialisée par le même laboratoire. C'est un avis favorable au renouvellement biennal.

Monsieur VITTECOQ

Merci beaucoup.

14. PNEUMOLOGIE, ORL ET OPHTALMOLOGIE

- Beclojet 250 microgrammes/dose

Evaluateur de l'Afssaps

C'est un petit dossier, des laboratoires Chiesi pour une spécialité à base de béclométhasone en flacons pressurisés, une solution en dispositif d'inhalation conventionnel classique. Le laboratoire met en conformité sa notice-patient suite à un test de lisibilité qu'il a réalisé conformément au deuxième alinéa de l'article R.5121-148 du Code de la Santé Publique. Cet article demande à ce que les laboratoires fassent un test de lisibilité sur les notices. Les modifications sont très mineures, des détails de compréhension et mise en forme. Rien de spécial à dire. Sauf peut être que on en profite en même temps pour mettre à jour le RCP avec les effets indésirables psychiatriques liés aux corticoïdes suite à la révision faite par le comité européen de pharmacovigilance sur les corticoïdes par voie nasale et par voie inhalée. Il doit y avoir un rectificatif de classe qui doit être fait pour toutes ces spécialités. Une petite modification que le groupe de travail a jugée également souhaitable est de ne plus mentionner que les corticoïdes doivent être administrés en quatre prises par jour, ce texte était un peu ancien datant du début des produits par voie inhalée. Il est maintenant établi que une à deux fois par jour sont suffisantes. On enlève donc cette mention un peu ancienne du RCP et on reste à une administration en une ou deux prises par jour.

- Savarine

Evaluateur de l'Afssaps

Savarine des laboratoires Astra-Zeneca qui demandent une modification de son RCP aux rubriques 4.4 et 4.8 notamment pour mentionner des effets pulmonaires, désignés par le laboratoire sous le terme

« pneumopathie infiltrante » mais on choisira plutôt le terme pneumopathie interstitielle, suite à des cas notifiés et publiés. La demande a été revue par le CRPV de Angers dont vous trouverez le rapport dans les documents. A priori, les cas sont très rares au regard de la très large consommation de la Savarine, qui pour rappel est un traitement prophylactique du paludisme, une association de chloroquine et de proguanil. La chloroquine, qui est aussi utilisée dans des maladies de systémiques, fait l'objet d'une commercialisation et une utilisation extrêmement large et ancienne. Vu le nombre de cas et le fait qu'ils aient régressés à l'arrêt du traitement, l'imputabilité qui est notée souvent douteuse, on ne considère pas que cela remette en cause le rapport bénéfice/risque du produit. Le CRPV s'accorde pour le mentionner dans le RCP avec une fréquence très rare et en précisant que des cas de pneumopathies interstitielles ont été décrits avec régression soit à l'arrêt du traitement, soit avec l'aide des corticoïdes. Mais en même temps, la part de la régression spontanée à l'arrêt et de l'effet des corticoïdes n'est pas si claire à établir. Nous avons donc proposé une petite phrase pour dire que de temps en temps, des corticoïdes ont été ajoutés mais que tout a régressé.

Monsieur VITTECOQ

Je suis d'accord sur le libellé, mais dans la notice, je ne vois pas de choses qui disent qu'il faut arrêter le médicament.

Evaluateur de l'Afssaps

Je viens de me compte qu'il y avait une petite discordance dans le relevé d'avis due à un copier-coller malheureux. En fait, ce qu'il faut lire, c'est « un petit nombre de cas de pneumopathie interstitielle ont été identifiés chez des patients recevant de la chloroquine. La régression a été observée après l'arrêt du traitement par chloroquine associée dans certains cas à une corticothérapie. »

Le problème c'est qu'au cours de l'évaluation faite par le CRPV, il semblait que les cas survenaient parfois associé à un contexte de DRESS syndrome. Il y a donc eu une exploration un peu plus poussée par le CRPV demandant des compléments à la firme. Effectivement, il y a des cas d'atteinte systémique et d'hyperéosinophilie, fièvre, qui font évoquer un DRESS syndrome, mais sans vraiment d'imputabilité certaine et souvent même, dans ces cas, avec de l'hydroxychloroquine, qui a d'autres indication en traitement beaucoup plus long.

Monsieur VITTECOQ

La difficulté, c'est qu'à partir du moment où c'est marqué dans le RCP, ça doit être mentionné dans la notice. C'est la discussion que nous a fait parvenir une dépêche de l'APM sur un arrêt de la Cour de cassation par rapport au Bactrim, avec le fait que dans la notice n'apparaissait pas le Dress syndrom. Le Dress Syndrome est un sujet sensible. A partir du moment où il y a un Dress syndrom, la notice doit le mentionner. L'attitude à avoir, c'est ce qui est marqué : si vous remarquez des effets indésirables non-mentionnés dans cette notice, ou certains effets deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Or, quand on prescrit de la Savarine à quelqu'un, il part au bout du monde. Il a du mal à joindre son médecin qui lui a prescrit. La vraie question, c'est : s'il est parti, on lui prescrit ? Il fait sa première prise en France dans l'avion. Et s'il a une éruption qui apparaît au bout du monde, il faut l'arrêter. Je pense qu'il faut assainir la notice sur ce point.

Evaluateur de l'Afssaps

On avait effectivement marqué : pour pneumopathie interstitielle : nécessitant l'arrêt du traitement. Mais on peut effectivement mettre une phrase plus importante en disant que toute survenue d'éruption ou d'anomalie doit entraîner... Surtout que la prophylaxie, on peut l'arrêter et demander le conseil du médecin.

Monsieur DOUCET

C'est quelque chose qui va figurer sur tous les produits qui contiennent de la chloroquine ?

Monsieur VITTECOQ

Oui.

Monsieur DOUCET

Ça veut dire qu'il faut que ce soit réadapté pour toutes les...

Evaluateur de l'Afssaps

Le CRPV écrit quelque part qu'il n'arrive pas vraiment à trancher si ces événements étaient liés à la chloroquine ou plus au proguanil. C'est ce qu'ils écrivent.

Monsieur DOUCET

Là pourtant, première page, on a l'impression que c'est chloroquine. « ont été identifié chez les patients recevant de la chloroquine »

Monsieur VITTECOQ

Il faut revoir avec les gens qui ont évalué le dossier, mais si vraiment on est convaincu que c'est la chloroquine, il faut que ça apparaisse sur tous les dossiers de la chloroquine.

Evaluateur de l'Afssaps

Je renverrai la question au comité de pharmacovigilance.

Monsieur VITTECOQ

Et hydroxychloroquine.

De façon générale, à mon avis, chaque fois qu'il y a un problème de Dress Syndrome, il faut être très vigilant sur les notices.

Monsieur REVEILLAUD

Est-ce à dire que les patients qui vont prendre de la chloroquine devraient systématiquement s'équiper de cortisone au cas où.

Monsieur VITTECOQ

La première étape, c'est l'arrêt du traitement.

Evaluateur de l'Afssaps

Il n'y a pas urgence à donner un traitement de corticoïdes s'il n'y a pas un état grave. Ça peut quand même attendre une prescription.

Monsieur REVEILLAUD

Si on explique ça au patient, il prendra un autre produit. Il préfère.

Monsieur VITTECOQ

Le risque, c'est le principe de précaution que nous affichons, parce que nous ne sommes pas complètement sûrs, si j'ai bien compris que ça existait réellement et que c'était pertinent. Il y a pleins de gens qui ne voudront pas prendre la Savarine qu'on leur a prescrite parce que quand ils auront vu leur médecin qui leur a dit : il faut prendre de la Savarine parce que vous allez là, ils auront ouvert la notice, ils ne le prendront pas.

Dans l'arrêt relatif au Bactrim, c'était l'utilisation du Bactrim dans une otite. L'indication n'était pas à la hauteur du risque encouru. Premier élément du débat. Deuxièmement, en fouillant plus, la notice n'explique pas là aussi.

Monsieur REVEILLAUD

Est-ce qu'on aurait défini une population plus à risque qu'une autre ? Auquel cas il serait de toute honnêteté de notre part de dire aux patients : si vous avez le moindre problème respiratoire ou si vous avez eu ça autrefois, ne prenez pas la savarine, ou si vous ne pouvez pas prendre autre chose, prenez de la cortisone.

Monsieur BERGMANN

Tous les médicaments qui donnent des réactions allergiques pulmonaires, bronchospasmes ou DRESS, pour lesquels ces effets indésirables figurent dans le RCP, n'ont pas pour autant de recommandations d'avoir de la cortisone avec soi. Ce n'est pas raisonnable, et ça va être fait n'importe comment. Ils vont prendre la cortisone quand ils auront une infection. Si l'effet indésirable est avéré, il faut le signaler, et c'est tout.

Monsieur VITTECOQ

La question est de savoir s'il est vraiment avéré. J'ai compris que c'était douteux.

Evaluateur de l'Afssaps

C'est le rapport du CRPV. D'une façon générale, j'aimerais bien que l'organisation de l'AFSSAPS fasse que ces problèmes là soient passés de façon un peu plus systématique en comité technique de pharmacovigilance et sois réfléchis et débattus par la pharmacovigilance. Ça nous arrive comme ça et je crois qu'il faut effectivement réorganiser le circuit.

Monsieur VITTECOQ

Je propose sur ce dossier, si vous êtes d'accord, un sursis à statuer. Parce que c'est un gros enjeu. Si on met dans une notice ce genre de choses, les gens ne vont pas prendre la Savarine. Il faut que ce soit vu à mon avis au sein du GTA, et que la pharmacovigilance se positionne. C'est avéré ou pas avéré.

Monsieur RICHE

Il faut renvoyer à la pharmacovigilance avec quelques repères...

Monsieur VITTECOQ

Ça marche. Bon, tu as fini, Martine ?

15. ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

- Dacplat 5 mg

Evaluateur de l'Afssaps

C'est une procédure nationale pour l'Oxaliplatine. La firme demande un alignement du RCP sur un RCP que la commission d'AMM a déjà approuvé pour le même produit mais en procédure de reconnaissance mutuelle France RMS. Le RCP est inchangé par rapport à celui d'Eloxatine, France RMS.

Ce dossier n'a donc pas posé de problème particulier.

Monsieur LIARD

J'ai oublié de faire approuver l'Activir. Ce sera très bref. C'est un avis favorable. C'est la suite d'un *worksharing* européen. Une modification des rubriques 4.1 et suivants jusqu'à 4.8 pour s'adapter au *worksharing*. C'était un avis favorable.

- Cérubidine 20 mg

Evaluateur de l'Afssaps

C'est une spécialité à base de daunorubicine. C'est une procédure nationale. En mai 2011, une procédure européenne de *worksharing* pédiatrique sur le chlorhydrate de daunorubicine a recommandé de réviser le RCP des spécialités à base de daunorubicine quant à leur utilisation dans la population pédiatrique. Le laboratoire Sanofi a donc proposé une demande de modification de l'information sur les rubriques indications, posologie et propriétés pharmacodynamiques, et visant à identifier l'utilisation pédiatrique.

Dans la section 4.1, nous avons spécifié que dans la population pédiatrique, Cérubidine est utilisé dans le cadre de poly-chimiothérapie. Et nous avons réordonné la section 4.2 en séparant les sous-populations pédiatriques. Le GTOH du 30 septembre 2011 était favorable à nos modifications et a émis plusieurs remarques. D'abord le risque de cardiotoxicité à long terme qui pourrait être mentionné à partir des doses cumulées élevées. Et puis certaines phases de la poly chimiothérapie dont les protocoles pourraient comporter une injection hebdomadaire. La phrase « les cures peuvent être espacées de trois à six semaines » porte à confusion. Il est proposé de placer en préambule du paragraphe Population pédiatrique la phrase « la posologie est habituellement calculée en fonction de la surface corporelle et ajustée si besoin selon la réponse clinique et le statut hématologique des patients. Les protocoles spécifiques et recommandations en cours doivent être consultés pour les traitements et associations recommandés. » Et enfin modifier : « les cures peuvent être espacées de une à six semaines ». Donc, l'évaluation de l'AFSSAPS, afin de respecter les recommandations du *pediatric worksharing* sans entraver les pratiques cliniques au niveau national de la prise en charge des LAL et LAM de l'enfant, propose des modifications des sections 4.1, 4.2 et 5.1.

En section 4.1 ajouter « dans le cadre des polychimiothérapies », pour faire apparaître que c'est dans le cadre des polychimiothérapies que les enfants sont traités par chlorhydrate de daunorubicine.

En section 4.2, Population pédiatrique, faire remonter la posologie calculée en fonction de la surface corporelle, et faire apparaître que le risque de cardiotoxicité apparaît à partir de la dose cumulée de 300 mg par m².

Enfin, faire apparaître dans la section 5.1 qu'aucune étude contrôlée n'a été effectuée sur la population pédiatrique, parce que jusqu'à présent, aucune étude sur la population pédiatrique n'a été conduite.

Monsieur VITTECOQ

Pas de commentaires ? Ok.

13. DERMATOLOGIE

- Locoïd

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agit d'une refonte et d'une réécriture des notices. Le groupe dermato émet un avis favorable à la nouvelle rédaction des notices qui correspondent aux données du core data sheet avec une réserve, une demande à la firme de soumettre ultérieurement une mise à jour et une harmonisation du RCP pour les différentes formes pharmaceutiques et en particulier en ce qui concerne la rubrique 4.3, Contre-indications ou mises en garde. Mais là, le point jugé, c'est la rédaction des notices qui est maintenant conforme et acceptable.

- Tetralysal 150, 300 mg

Evaluateur de l'Afssaps

C'est une cycline. Il s'agit d'une modification des rubriques 4.1, 4.2, 4.8, 5.1 et 5.3.

En 4.1, ne figure plus que l'indication acnée. Et les autres modifications proposées ont reçue après l'avis du centre régional de pharmacovigilance du Languedoc-Roussillon un avis favorable.

Monsieur REVEILLAUD

Toutes les autres indications disparaissent. Ne reste que l'indication acnée.

16. MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

- Budesonide Archie Samuel 0.5 mg/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- Budesonide Archie Samuel 1 mg/2 ml. suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- Donepezil Clexni 5 mg, comprimé orodispersible
- Donepezil Clexni 110 mg, comprimé orodispersible
- Donepezil Pharmaki Generics 5 mg, comprimé orodispersible
- Donepezil Pharmaki Generics 10 mg, comprimé orodispersible
- Letrozole Altiso 2,5 mg, comprimé pelliculé
- Letrozole Authou 2,5 mg, comprimé pelliculé
- Letrozole Clexni 2,5 mg, comprimé pelliculé
- Losartan/ Hydrochlorothiazide Phr Lab 100 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
- Risedronate Archie Samuel 75 mg, comprimé pelliculé
- Aratriptan Actavis 2,5 mg, comprimé pelliculé
- Belanette 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé
- Convuline 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé
- Levetiracetam Teva 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, comprimé pelliculé

Madame ANDRIEU

Nous avons des avis favorables. Juste un petit commentaire par rapport à certains dossiers. Vous voyez par exemple le dossier Donepezil Clexni 5 et 10 mg en comprimé orodispersible, c'est un dossier qui était en projet de rejet suite à une inspection que nous avons demandé pour l'étude de bioéquivalence et qui avait démontré de graves manquements. Le laboratoire a redéposé une nouvelle étude de bioéquivalence dans un genre différent. La nouvelle étude étant satisfaisante, on émet un avis favorable.

Monsieur VITTECOQ

C'est pratiqué où ?

Madame ANDRIEU

L'étude que nous avons refusée avait été faite en Australie à l'hôpital River City Rudolf center à Oceanflower. Donc, l'inspection française s'était déplacé sur site et avait mis en évidence l'insuffisance de connaissance des repas, études biologiques faites chez les volontaires.

Monsieur VITTECOQ

Et la nouvelle étude ?

Madame ANDRIEU

Elle a été faite au Canada, chez Pharmanet Canada qui s'appelait auparavant Anapharm, Québec, qui est un centre très connu.

Nous sommes passés en avis favorable. Un certain nombre d'autres dossiers sont alignés par rapport à des procédures européennes. Nous avons gardé les procédures européennes, comme Naratriptan Actavis, c'est un dossier qui avait été vu par ailleurs.

Monsieur VITTECOQ

Je me suis posé la question pour Budesonide, la taille des particules.

Madame ANDRIEU

Là aussi, ce sont des dossiers sur lesquels nous faisons extrêmement attention. Parce que nous n'avons pas d'étude de bioéquivalence par rapport à ces dossiers. Nous travaillons sur de l'in vitro. On va s'assurer que la taille des particules de substance active référence/générique sont les mêmes, que la taille des gouttelettes émises après nébulisation sont également les mêmes.

Monsieur VITTECOQ

Et là, ça a été fait, parce que ça n'apparaît pas.

Madame ANDRIEU

Là aussi ça a été fait. Ça fait partie de l'évaluation.

Monsieur VITTECOQ

S'il n'y a pas de commentaires, nous allons dire que c'est approuvé.

17. MÉDICAMENTS DE DIAGNOSTIC ET RADIOPHARMACEUTIQUES

- Citrate d'yttrium

Monsieur OUSTRIN

Il y avait eu un petit problème de pharmacovigilance pour des ostéonécroses qui avaient été signalées. La pharmacovigilance a donc vérifié ce dossier et donné un avis favorable. Nous suivons cet avis favorable sur ce point, oui. Mais nous souhaitons quand même que le RCP soit revu parce qu'il n'est pas dans les normes actuelles que nous acceptons généralement.

- Mibitec

Monsieur OUSTRIN

C'est un avis favorable au renouvellement quinquennal. Il s'agit du tétrafluoborate de tétrakis. La France était rapporteur pour la traduction du RCP suite à la MRP. Nous sommes d'accord sur le RCP tel qu'il est en revoyant un peu le *wording*, parce que c'est toujours pareil. Les RCP sont souvent écrits en anglais, et lorsqu'ils sont traduits en français, on ne comprend plus rien. Il faut pratiquement le réécrire ou le faire réécrire par les laboratoires. Nous avons très souvent des problèmes de ce genre avec les RCP.

- Hexvix

C'est le même problème. Il y a de nouvelles données de pharmacovigilance qui sont introduites dans le RCP et la notice. Là aussi, le *wording* est à revoir en version française, parce que ça a été mal traduit à l'évidence. Peut-être bien traduit dans la signification, mais dans le *wording*.

- Citrate de gallium
- Pentetate d'indium
- Oxinate d'indium

Monsieur OUSTRIN

Ce sont des modifications pharmaceutiques. Le laboratoire qui est toujours Covidien souhaite remplacer l'essai de stérilité de la pharmacopée par une libération paramétrique. La libération paramétrique a été validée selon les critères des guidelines européens. Donc, nous vous proposons un avis favorable pour ces trois dossiers.

- Cerestab

C'est une extension de la durée de validité de la trousse radiopharmaceutique. Le premier dossier avait connu un avis défavorable. La firme a répondu aux questions tel que nous le souhaitions, et nous proposons un avis favorable.

- Myoview

C'est un avis favorable pour deux variations de méthode de contrôle et de préparation des bouchons stériles.

- MetaTrace

Nous vous proposons un avis favorable pour une variation concernant l'ajout d'un site de production. Le site de production a été parfaitement validé. C'est un nouveau site de production à Nice et qui permettra au laboratoire de livrer dans un nouveau secteur.

- Luminity

C'est un avis favorable pour le renouvellement quinquennal, mais il y a de très gros problèmes pour le RCP, parce qu'à la rédaction, je pense qu'il y a eu une erreur dans le dossier qui vous a été remis. Ce n'est pas du tout le dossier que nous avons revu. Ce n'est pas la bonne version qui vous a été donnée. C'était la première version. Ce n'est sûrement pas comme ça qu'il sera libélé. Mais sur le plan du renouvellement quinquennal, il n'y a pas de problèmes. C'est donc une question de forme de RCP.

Monsieur VITTECOQ

On fait confiance au groupe.

Monsieur TALBOT

Juste un point sur le dossier qui me paraît, en tant que clinicien, le plus important de la liste, le citrate d'yttrium-90 parce que comme l'a dit le professeur OUSTRIN, il y a eu au départ un signal de pharmacovigilance sur le fait que des cas d'ostéonécrose ont pu survenir. Vous savez dans quelle indication ce radiopharmaceutique thérapeutique est utilisé ? Je le rappelle. C'est ce qu'on appelle les radiosynoviorthèses, il s'agit de détruire le pannus ou la réaction inflammatoire de la synoviale dans les articulations, en cas de rhumatisme chronique inflammatoire touchant le genou, avant tout la polyarthrite rhumatoïde mais ça peut être aussi utilisé dans d'autres applications, en particulier l'hémophilie et les arthropathies hémophiliques. Or, pour faire bonne mesure, comme les responsables du laboratoire ont voulu remettre leur RCP au goût du jour, ils ont fait un copier-coller d'une des options du guideline général des RCP, et ça donne : « aucune donnée n'est disponible chez l'enfant », ce qui risque de le faire contre-indiquer chez l'enfant. Ça ne me paraît pas admissible. C'est un produit utilisé chez l'enfant depuis les années 70, y compris chez les enfants jeunes. Il a été démontré que plus on traitait les arthropathies par hémorragie intraarticulaire chez les hémophiles, meilleure était la récupération fonctionnelle. Ce ne sont pas de grosses séries, mais c'est une indication. J'attire votre attention sur ce point. Sous prétexte de remettre le RCP dans le cadre des guidelines, on glisse une phrase : « aucune donnée n'est disponible chez l'enfant » alors que c'est manifestement faux. Le groupe de travail se propose de signaler que c'est manifestement faux et de faire reprendre le RCP. Maintenir cette phrase serait vraiment, je crois, assez négatif au regard de publications très récentes et très significatives sur le traitement des arthropathies hémophiliques par radiosynoviorthèse, y compris chez les enfants de 5-6 ans dans les formes majeures.

Monsieur VITTECOQ

Mais l'usage à l'heure actuelle en pédiatrie est un usage hors AMM ?

Monsieur TALBOT

Non. L'AMM ne s'opposait pas à l'usage pédiatrique, même si elle insistait sur les alternatives à préférer en cours de croissance. Avec le texte actuel de l'AMM c'était utilisable dans l'arthropathie hémophilique quand il n'y a pas d'alternative. Or, les publications récentes montrent qu'il faut traiter assez tôt lorsque les destructions sont encore mineures. Donc, si on regarde les séries publiées, dans le monde entier en particulier en Turquie, aux Etats-Unis, l'âge moyen est de 10 à 12 ans. Comme le laboratoire vient écrire par copier-coller qu'il n'y a pas de données disponibles chez l'enfant, nous avons relevé une contradiction...

Monsieur VITTECOQ

Mais elles sont publiées ces données ?

Monsieur TALBOT

Oui. Ce sont des séries publiées, disponibles. Il suffit de les chercher dans PubMed.

Monsieur BERGMANN

Là on parle de données de sécurité. Le problème, c'est : est-ce que l'usage qui est fait de ces produits est accompagné d'un suivi en termes d'effets indésirables. En plus, si on cherche des effets indésirables, potentiellement, ce sont des années de suivi. Le fait de sortir une série turque d'amélioration symptomatique de l'articulation ne fait pas dire pour autant qu'on a des données de sécurité. C'est ça le problème.

Monsieur TALBOT

Ça serait un problème s'il n'y en avait pas, mais il y en a. Il y a des études qui ont été faites, en particulier sur la mutagénicité au niveau des lymphocytes pour savoir s'il y avait des risques d'induction de leucoses. Des études faites récemment montrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque par rapport à des sujets témoins ou par rapport à d'autres pathologies non malignes traitées aussi par des produits radioactifs comme par exemple l'hyperthyroïdie qu'on peut dans certains cas traiter par l'iode-131, même chez le sujet jeune. Tout était dans le dossier de 1992. Je pense, sans vouloir faire offense à personne, que c'était plus simple d'écrire la fameuse phrase que de rechercher. Ça pose le problème de l'utilisation pédiatrique, même si elle doit être limitée et très justifiée. Je pense que c'est non conforme à la tendance actuelle qui est au contraire de valider et valoriser les applications pédiatriques.

Monsieur VITTECOQ

Le laboratoire est d'accord pour inscrire ça ?

Monsieur TALBOT

On ne sait pas. A l'heure actuelle, il était d'accord pour dire qu'il n'y avait pas de données et que c'était quasiment contre-indiqué. L'indication actuelle, c'est : « synoviorthèse du genou, principalement dans le cas des mono- ou des oligo- arthrites chroniques et, en particulier, de la polyarthrite rhumatoïde », donc y compris l'arthropathie hémophilique. Bien sûr, on peut traiter les genoux d'un hémophile de 30 ans, mais aussi un hémophile de 12 dans les formes graves.

Monsieur VITTECOQ

A mon avis, il n'y a pas de problèmes s'il n'y a pas de limite d'âge. Le laboratoire devrait être d'accord. Ceci étant, s'il y a la moindre difficulté, il faut soumettre ça au comité d'orientation pédiatrique.

Monsieur LECHAT

Le libellé, c'est : il n'y a pas de données chez l'enfant et contre-indications ?

Monsieur TALBOT

Non. Ils ne marquaient pas de contre-indications. Ils proposaient d'ajouter : il n'y a pas de données disponibles chez l'enfant. On peut relire exactement les phrases. Dans l'AMM actuelle : « Dans la mesure du possible, l'administration de ce produit doit être évitée chez l'enfant en raison de la croissance osseuse et chez le sujet jeune en âge de procréer. ». Dans le nouveau RCP proposé, cette phrase est conservée et on y ajoute « pas de données disponibles chez l'enfant ». Ce sont les fameuses phrases passe partout du RCP template. C'est contre-indiqué en cas de grossesse, mais pas chez l'enfant. Par contre, le fait qu'il n'y ait pas de données disponibles, c'est inexact. C'est même carrément faux. A l'inverse, je pense que ça mériterait dans l'indication de signaler qu'il y a des données disponibles chez l'enfant en efficacité et aussi en sécurité. Parce que ces enfants hémophiles sont suivis à long terme.

Monsieur RICHE

On peut avoir une évaluation correcte de ce dossier ?

Monsieur TALBOT

Je crois. Je ne suis pas sûr que ça passionne le laboratoire parce que c'est un médicament commercialisé depuis les années 70 et enregistré lors de la procédure de 1992.

Monsieur VITTECOQ

La pédiatrie est un sujet sensible et l'hémophilie aussi. A mon avis, ce qu'il faut, c'est revoir en interne si ça colle bien, voir la réaction de l'industriel et le soumettre au COP si c'est nécessaire. Je n'en suis d'ailleurs pas sûr.

Evaluateur de l'Afssaps

Là on parle bien du citrate d'yttrium. Parce que moi, j'ai : avis favorable.

Monsieur OUSTRIN

C'est-à-dire que l'avis défavorable n'avait pas été donné, il était en sursis à statuer pendant quelques temps, parce que nous voulions l'avis de la pharmacovigilance. Cet avis a été favorable en ce qui concerne la mention du risque d'ostéonécrose, donc nous avons confirmé l'avis favorable en ce qui concerne l'ajout demandé par la pharmacovigilance. Mais en réalité, il y a d'autres problèmes dans le RCP nouvelle version qui nous a été soumis.

Monsieur TALBOT

Il aurait fallu deux lignes, avis favorable en ce qui concerne la pharmacovigilance, avis défavorable en ce qui concerne l'ajout de cette motion d'absence de données pédiatriques.

Monsieur VITTECOQ

Ce que je propose, c'est qu'on fasse un sursis à statuer pour le revoir et clarifier les choses.

Evaluateur de l'Afssaps

Et ce d'autant qu'il n'y a qu'une page là dedans.

Monsieur OUSTRIN

Je crois qu'on peut le mettre en sursis à statuer M. le Président.

Monsieur VITTECOQ

D'accord. Mais pour évoluer dans le sens que nous avons évoqué là.

Monsieur OUSTRIN

Je voudrais signaler que dans l'ordre du jour, on confond un peu les produits radiopharmaceutiques, diagnostiques et thérapeutiques. Le citrate d'yttrium-90 n'est pas un produit pharmaceutique de diagnostic, et d'autre part, on confond les produits de diagnostic non radioactifs et les produits radiopharmaceutiques. C'est le cas, par exemple, pour Hexvix, qui n'a rien de radiopharmaceutique mais qui est quand même un produit de diagnostic.

18. MODIFICATION PHARMACEUTIQUE

Madame DENNINGER

En bref, nous avons émis une mesure d'instruction pour Lovenox qui demandait un changement de taille de lot du produit fini et surtout une augmentation du temps d'attente entre la première filtration stérilisante et la fin du remplissage qui passait de 120 à 196 heures. Il manquait beaucoup de détails techniques, de mises à jour que nous avons réclamées. Nous avons demandé de justifier l'augmentation du temps total entre la fin de la première filtration stérilisante et la fin du remplissage. Nous n'avons pas de validation du procédé de fabrication entre les lots de produit fini remplis de 0,2 à 1 millilitres. Il manque pas mal de choses, donc mesure d'instruction, surtout pour ce temps très long.

Une mesure d'instruction également pour Ménopur, il manquait aussi beaucoup de détails.

Il y a une chose qui m'ennuie, pour Immucyst, c'est un nouveau lot de semences secondaires du BCG. On avait demandé au moment de la réunion un appel chez Sanofi pour avoir les résultats des contrôles d'identité, c'est-à-dire par méthode moléculaire. C'est-à-dire la validation de la semence secondaire par rapport à la séance primaire. Je n'ai pas dans le relevé d'avis le signalement qu'on ait bien eu cette réponse. Ça n'apparaît pas, je pense qu'on l'a eu, mais je le signale pour que ça ne parte pas favorable sans qu'on ait vérifié qu'on a bien obtenu ces résultats d'identité par méthode moléculaire entre semences secondaires et primaires. Ils l'ont fait mais ils ne nous ont pas donné les réponses.

Evaluateur de l'Afssaps

Excusez-moi, quel est le problème pour Immucyst ?

Madame DENNINGER

Il manquait les résultats des tests d'identité moléculaire entre semences secondaires et primaires. On ne l'a pas dans le relevé d'avis. Je pense qu'elles l'ont fait mais il ne faut pas laisser passer un avis favorable sans vérification.

19. PLANTES

Monsieur VITTECOQ

Il nous reste les plantes. Philippe, je ne sais pas comment nous allons conclure sur l'histoire du Tanakan. Si je regarde... Harpagophyton, OK. Elusane, OK. Ensuite, ce ne sont que des Tanakan.

Appui de projet d'avis défavorable aux modifications dues à l'accusation du DMF. Ce n'est pas concerné par ce qu'on a dit ce matin. La séance avec le Tanakan... Et là, on est dans le Tanakan plante.

Monsieur BAUMELOU

Ça montre bien que la seule différence n'est pas le principe actif mais le canal réglementaire.

Monsieur VITTECOQ

C'est pour dire que notre vote de ce matin portait sur le Tanakan « spécialité pharmaceutique ». J'en appelle au débat sur le Tanakan plante

Monsieur BAUMELOU

Ou sur le ginkgo biloba.

Monsieur VITTECOQ

Oui mais là ça s'appelle Tanakan. Tanakan 40 mg, comprimés enrobés, laboratoire Ipsen. C'est le même.

Evaluateur de l'Afssaps

D'après ce que je comprends, là c'est l'actualisation du DMF qui fait partie de l'AMM du Tanakan. C'est une partie du dossier pharmaceutique. C'est bien le médicament Tanakan. Je crois qu'on parle du même que celui dont on a parlé ce matin.

Monsieur LECHAT

Sur le DMF, c'est l'aspect qualité pharma. Ce n'est pas incompatible, mais c'est notre avis de tout à l'heure qui prime.

Monsieur VITTECOQ

Le reste de nos comptes-rendus est approuvé si vous en êtes d'accord.

Evaluateur de l'Afssaps

Merci à tous.

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 12h35.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-présidents:

Mme Véronique ANDRIEU

M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

MEMBRES SUPPLEANTS

Mme Véronique ANDRIEU

M. Jean BERNADOU

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Jean-François BERGMANN

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Michel DETILLEUX

M. Bernard DIQUET

M. Jean DOUCET

Mme Anne GAYOT

M. Philippe MAINCENT

M. François LIARD

M. Alain BAUMELOU

M. Claude THERY

M. Michel GUERBET

M. Jean OUSTRIN

M. Jean-Noël TALBOT

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Daniel VITTECOQ

M. Jean-Michel WARNET

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean Paul GIROUD

M. Jean-Roger CLAUDE

M. Joël GUILLEMAIN

PRESIDENTS DE COMMISSIONS

Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON

Membres de droit

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

M. LECHAT

Dossier TANAKAN

Pr. Emmanuel OGER

CRPV – RENNES