

## Commission d'AMM du 23 juin 2011

### VERBATIM

**M. VITTECOQ** : Si vous êtes d'accord, on peut commencer cette 502<sup>e</sup> séance. M. MORELLE, on commence d'abord par les conflits d'intérêts.

D'abord et avant tout, je tiens à présenter des excuses puisque j'ai eu M. MARININCHI au téléphone hier, il m'a dit qu'il n'était pas là ce matin, pas plus que M. HEBERT ; ils sont retenus avec le ministre de la Santé qui doit s'exprimer ce matin. Je pense qu'aujourd'hui, on va peut-être apprendre beaucoup de choses. Effectivement, je pense que ce sera utile et je lui ai d'ailleurs demandé qu'à la prochaine commission d'AMM, qui a lieu dans 15 jours, on ait un temps d'échange parce que je crois qu'on arrive au dénouement d'une histoire.

Par ailleurs, M. LECHAT n'est pas là aujourd'hui puisqu'il est encore au CHMP (Committee for Medicinal Products for Human). Donc, M. GARDETTE représentera l'administration.

**M. BERGMANN** : Je voudrais qu'on prenne deux minutes pour fixer un point précis de discussion sur ces sujets-là, par exemple, en début de prochaine séance, le 7 juillet. M. MARININCHI est venu avec un message très paternel : « Ne vous inquiétez pas, je vous soutiens, je vous aime, vous êtes merveilleux. Je ne dirai rien, je ne parlerai pas avant qu'on sache tout, avant les Assises. » En gros, on se taisait et on « exaquinisait », on « noctranisait »... La trêve est rompue ; il a écrit à Libération (vous l'avez sans doute lu) qu'il s'étonnait que les membres de la commission d'AMM n'aient pas démissionné. Il faudra qu'il nous explique et il faudra qu'on ait une explication au sein de cette commission qui a pris beaucoup de coups, qui continue à en prendre et aujourd'hui, ce sera le coup final, donc on est pré-mortem. J'espère que vous nous ferez une « teuf » avant notre enterrement pour qu'au moins, on se marre une fois. Je pense qu'il faut que la commission d'AMM, en séance, avec son directeur, après ce qu'il a dit et qui donc laisse désormais toutes les interventions publiques ouvertes... On s'est tu quand on nous a demandé de nous taire, maintenant qu'on parle, parlons. J'aimerais qu'il nous explique clairement pourquoi il pense qu'on aurait dû démissionner.

**M. VITTECOQ** : Je ne suis pas certain qu'il soit utile d'ouvrir un débat tant qu'il n'est pas là.

**M. GARDETTE** : Ce sera transmis.

**M. BERGMANN** : Qu'il ne nous fasse pas une réunion le mardi à 19 heures où les provinciaux ne pourront pas être là, où nous avons tous une activité clinique. Il faut que l'on ait cette discussion à une date prévue et la date prévue, c'est la prochaine réunion du 7 juillet.

**Mme BONGRAND** : Je voulais juste rappeler que, dans notre lettre ouverte signée par un peu plus de 90 membres, on a bien expliqué à la fin de la lettre pourquoi on ne démissionnait pas et cette lettre avait été transmise au directeur général de l'AFSSAPS.

**M. VITTECOQ** : Ce n'est pas l'explication qu'il m'a donnée ; cependant, il lui appartient de le dire. Il était étonné que les membres de la commission et les experts, avec les coups qu'on avait pris, n'aient pas démissionné. Nous nous en sommes, nous-mêmes, étonnés ; nous nous sommes plusieurs fois interrogés en nous disant « Qu'est-ce qu'on fait ? Est-ce qu'on ne devrait pas démissionner ? »

Je pense qu'il lui appartient d'expliquer cela, si c'est ce qu'il pense réellement, et de nous faire un point sur la situation actuelle. Je pense que la journée d'aujourd'hui va être assez importante. Autant qu'on soit fixé assez vite sur ce qui va se passer.

**M. DOUCET** : J'ai compris autrement l'histoire des démissions. Je pensais qu'il attendait la démission de certains membres de la commission et il est vrai qu'on aurait également pu se poser la question. C'est lui qui le dira.

Pour rejoindre les propos de M. BERGMANN, je suis surpris et même un peu choqué qu'on en apprenne plus par les médias qu'en interne. Il y a eu réunion des présidents de groupes, il y a un mois et demi ; on n'a eu ni de compte rendu ni de retour. Lors de cette réunion, on a dû faire vite ; de nombreux présidents de groupes ont exprimé leurs souhaits et leurs propositions de modification.

Je reviens sur cette histoire : les médias c'est bien ; mais lorsque nous sommes informés après les médias ou par les médias, c'est quelque part un peu désagréable. Je suis d'accord qu'il faudra qu'on le lui dise parce que si c'est ainsi que cela doit fonctionner, « on a peut-être autre chose à faire ».

C'est dommage, personne n'est là, mais je voulais dire. Tant pis, je le dis aujourd'hui. J'ai posé une question concernant les plans de gestion de risques, j'ai envoyé un mail en disant qu'un jour, j'aimerais qu'on ait un point sur les plans de gestion de risques dont beaucoup disent qu'ils ne servent pas à grand-chose. On s'aperçoit, dans certains comptes rendus diffusés par l'APM, qu'il est dit qu'avec les plans de gestions de risques, les choses s'améliorent ; c'est un débat qu'il faut avoir. Je pensais qu'on était maintenant dans une nouvelle ère, qu'on devait débattre d'un certain nombre de sujets qui nous posaient des problèmes. Visiblement, ce sujet reste un sujet auquel il ne faut pas toucher.

La prochaine commission sera, à mon avis, majeure parce qu'« il faut vraiment savoir ».

**M. VITTECOQ** : On passe aux conflits d'intérêts.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Comme à l'habitude, j'affiche les conflits d'intérêts qui sont également disponibles sur table. Vous voyez qu'il y a beaucoup de personnes absentes. Je me permettrai de le rappeler en séance, le cas échéant. J'aimerais donner une petite explication concernant le laboratoire Ducray qui fait partie du groupe Pierre Fabre ; c'est pour cela que certaines personnes sont en conflits d'intérêts avec ces produits.

▪ **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n° 501 du 9 juin 2011**

**M. VITTECOQ** : Approbation du PV. Est-ce qu'il y a des commentaires.

**M. DOUCET** : On ne parle que du PV, pas du verbatim. On a l'impression, dans le PV, que finalement, le débat sur l'Actos s'est résumé à la présentation de l'étude de la CNAM. Cela me semble quand même un peu résumé. Il y a quand même eu du travail avant. Il est quand même rappelé qu'il y avait une commission avant, qu'un groupe ad hoc s'était réuni deux jours avant. La décision de commission d'AMM, telle qu'elle apparaît dans le PV, semble être un vote unanime des résultats de la CNAM. Or, les résultats de la CNAM n'ont fait que « balancer d'un côté » (celui qui me semble à peu près raisonnable). Cependant, dans le PV, on n'a uniquement le compte rendu de la CNAM. Je précise que, tel qu'on l'a défendu au sein du groupe ad hoc, il ne s'agissait pas uniquement du problème de cancer de vessie, mais de l'ensemble d'un certain nombre d'effets indésirables dans le cadre d'une réévaluation du bénéfice/risque. On a l'impression que la décision, telle quelle ressort du document, est une décision uniquement sur le risque et sur un risque.

**Evaluateur de l'Afssaps** : M. DOUCET, pouvez-vous répéter votre question ?.

**M. DOUCET** : Je disais que sur le PV, il aurait été intéressant...

**M. VITTECOQ** : Qu'il n'y ait pas que la CNAM et qu'il y ait un peu du group ad hoc qui avait eu lieu.

**M. DOUCET** : Il y a eu un certain nombre de travaux et de révisions antérieures, d'une part. D'autre part, si on reprend les conclusions de notre groupe ad hoc, ces conclusions avaient dit qu'on n'avait pas les résultats de la CNAM, mais qu'on faisait un paquet en évaluant le bénéfice, en évaluant le risque et dans le risque, pas uniquement le cancer de la vessie. Si on a été amené à proposer deux solutions, puisqu'on avait deux cas de figure (soit continuer l'Actos avec certaines conditions, soit suspendre l'Actos, on ne pouvait pas conclure, on n'avait pas encore les données de la CNAM), on avait toujours dit que c'était sur un paquet d'effets indésirables (et pas uniquement le cancer de la vessie) face à un bénéfice dont on avait discuté.

**M. VITTECOQ** : Je vous propose, M. DOUCET, que l'on revoie cela avec l'évaluateur pour faire un complément sur le sujet. Cela ne changera pas la conclusion, mais ce sera plus étoffé.

**M. DOUCET** : Cela montrera vis-à-vis de l'extérieur que la commission d'AMM n'a pas uniquement une attitude « godillot » en disant qu'il y a les résultats de la CNAM ; sinon ce n'était pas la peine qu'on se réunisse. Il y a quand même eu un travail ultérieur.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je pense qu'on peut en effet moduler les termes de ce qui a été fait en interne. Ceci étant, la commission d'AMM a présenté certains éléments et n'a pas tout examiné, donc je pense qu'il est vrai que les termes étaient quand même assez bien choisis. On peut compléter néanmoins en précisant plus en détails les conclusions de Groupe Ad Hoc qui s'est tenu 48 heures avant la Commission d'AMM.

**M. VITTECOQ** : Faites une proposition ; vous l'examinerez avec l'évaluateur. Nous la validerons à nouveau à une prochaine séance.

**M. LIARD** : Je reviens sur ce problème parce que j'avais été confronté, sur le premier débat sur Actos, à la remarque de certains confrères qui trouvaient que la tenue de nos débats sur les vidéos transmises sur le site semblait assez superficielle. Je pose ici la question du problème de la sélection des images vidéo. Ce qui est retransmis sur le site n'est pas exhaustif, c'est une sélection. A partir d'un montage, on peut faire dire absolument n'importe à des gens et je m'élève contre cela.

**M. GARDETTE** : Il est vrai qu'il est techniquement difficile de mettre l'ensemble des vidéos sur le site (5h30 de débats). Les segments de vidéo choisis ne sont pas montés, ils sont simplement tronçonnés. On va s'assurer qu'effectivement, les fragments de vidéo qui sont présentés soient des vidéos complètes, non expurgées d'éléments.

**M. LIEVRE** : Je pense que, malheureusement, le compte rendu de la commission est assez représentatif de ce qui a été réellement effectué. Le lendemain, j'ai écrit au directeur général pour regretter qu'on n'ait pas vraiment discuté du rapport bénéfice/risque comme on devrait le faire en mettant d'un côté le nombre d'événements éventuellement évités et de l'autre, le nombre d'événements suscités et d'établir un équilibre entre la gravité de ces événements. Je l'ai fait dès le lendemain. D'autant plus qu'à 14h15, à la sortie de la commission, j'ai acheté le Monde ; en page 11, la moitié de la page décrivait tous les détails de l'étude de la CNAM, alors qu'on nous l'avait donnée à 10 heures comme quelque chose d'ultra confidentiel. C'est quand même un petit peu dur.

**Mme BONGRAND** : APM l'a publié le matin très tôt, aussi, avant qu'on ne l'ait.

**M. RICHE** : Le journal disait aussi que les résultats de la CNAM étaient connus le lundi. Je ne comprends pas que le lundi, si on avait les résultats de la CNAM, le groupe ait travaillé dans les hypothèses « avec » et « sans ». On se fout de nous.

**M. CLAUDE** : On est trahi de partout.

**M. RICHE** : Nous sommes des scientifiques. Est-ce que, lorsque vous jugez une étude, vous la jugez sur une présentation orale ? Non. Vous la jugez sur une relecture. Nous avons des méthodologistes dont c'est le travail. Cela n'enlève rien à la qualité. Il y a eu une gestion purement médiatique du problème.

**M. DOUCET** : Il y a eu gestion médiatique peut-être un peu exagérée, quelques semaines avant, du problème par certains d'entre nous.

**M. VITTECOQ** : Je vous demande d'interrompre les débats et de les reprendre en présence du directeur général.

Soyons clairs, personnellement, je n'ai pas eu les résultats de l'étude de la CNAM et je n'ai pas voulu les avoir avant le débat qu'on a eu. La préparation en termes de communication faite par la direction, dont j'étais au courant des modalités, est totalement en contre-balancier de la stratégie de communication de quelques personnes ennemies de l'agence, dont certaines, à la limite, sont peut-être dans cette salle.

Dans ces jeux médiatiques qui nous ont amenés dans le mur, il est assez logique qu'une institution essaie de faire ce qu'elle peut pour se défendre. On est en période de crise, on gère la crise. Si jamais la commission avait décidé autrement, je pense que la gestion de la communication aurait été faite autrement. C'est pour cela que l'attitude décidée par la direction (je l'ai d'ailleurs moi-même souhaité) a été qu'il y ait d'abord le groupe de réflexion des endocrinologues avec une simulation ; il se trouve que la situation se trouvait dans le bon niveau. Une agence se défend comme elle peut en période de crise.

**M. RICHE** : Je crois que cette étude est très bien. Elle vient en complément et Jacques CARON l'a très bien dit.

**M. VITTECOQ** : Les gens qui connaissent la communication savent comment cela fonctionne. Nous sommes peut-être des gens trop naïfs. A vrai dire, nous sommes des experts qui font leur travail. Nous ne sommes pas du tout des artisans de la communication.

Le dossier se présente comme cela, il a été géré comme cela. Je suis d'accord avec une partie de ce que dit M. LIEVRE : il est vrai que ce n'est pas une bonne façon de fonctionner. Cependant, en période de crise, on ne peut pas faire autrement ou alors il faut dire (et c'est de la responsabilité du directeur général) qu'on n'est pas dans une situation de sérénité nous permettant de juger un dossier tel qu'Actos, aujourd'hui, dans ce pays. Malheureusement, on peut dire que c'est le cas de plusieurs autres dossiers ; tous ceux que l'on va examiner aujourd'hui sont du même type.

On est obligé de faire avec cette crise. Si on ne fait pas avec cette crise, de toute façon, ceux qui nous succéderont prendront les décisions ou aideront à prendre les décisions.

Je vous propose qu'on passe à la suite.

C'est nous, mais pas tous. A un moment, il peut y avoir un jugement et il faudra faire le tri, mais ce n'est peut-être pas à nous de le faire effectivement parce que l'on n'est pas apte à juger.

Peut-on considérer que le PV est approuvé, à la nuance de ce que dit M. DOUCET, c'est-à-dire que l'évaluateur va essayer d'étoffer la partie du groupe Ad Hoc parce que cela faisait partie de la stratégie ?

*Vote : Avis favorable.*

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

**Evaluateur de l'Afssaps** : voici 2 nouvelles demandes d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte ; la première concerne le Zytiga (acétate d'abiratéronne) des laboratoires Janssen-Cilag, pour un produit qui revendique une indication en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant chez les patients adultes qui ont déjà reçu une ligne de docétaxel.

Alexandre va vous présenter le dossier.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il s'agit d'un dossier très attendu parce que c'est le premier traitement oral, en tout cas chez ces patients atteints du cancer de la prostate hormono-résistant métastatique.

J'ai souhaité ajouter cette diapositive pour montrer où on en était. Il y a donc le cancer de la prostate androgène qui répond aux anti-androgènes ; après, on passe dans une phase hormono-résistante métastatique où la première ligne de traitement reste le docétaxel (donc le Taxotere). Nous avons récemment discuté, au sein de cette commission d'AMM, d'une nouvelle AMM pour un nouveau produit, un super taxane développé par Sanofi, qui s'appelle Jevtana (cabazitaxel), qui est en deuxième ligne chez des patients résistants à une première ligne de docétaxel. Ce dossier a eu son AMM en mars dernier et l'ATU de cohorte devrait normalement s'arrêter en juillet de cette année.

En France, on s'est vraiment spécialisé dans le cancer de la prostate ; on est rapporteur pour de nombreux produits sauf pour l'abiratéronne.

L'acétate d'abiratéronne est un anti-androgène, inhibiteur du CYP 17. Les essais en cours sont des essais dans le cancer de la prostate (pas forcément la même ligne), mais aussi dans le cancer du sein.

L'AMM a déjà été accordée aux Etats-Unis en deuxième ligne du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant. L'AMM européenne est en attente des réponses du deuxième tour.

Je voulais faire une comparaison. Vous verrez que ces deux produits (Jevtana et abiratéronne) sont comparables dans leur développement. Il y a eu deux études : TROPIC pour le Jevtana et COUAA301 pour l'abiratéronne. L'étude pivot de l'abiratéronne est l'étude qui a enrôlé le plus grand nombre de patients dans cette ligne de traitement en deuxième ligne et en troisième ligne du cancer de la prostate hormono-résistant métastatique. Les critères d'évaluation du Jevtana et de l'abiratéronne étaient similaires, à savoir, en critère primaire : la survie ; et en critère secondaire, la survie sans progression, le taux de PSA et la douleur.

Sur la diapositive suivante, on voit que les courbes de survie sont assez similaires.

Sur la diapositive suivante, vous voyez qu'il y a une différence d'environ quatre mois en survie globale avec une diminution du risque hautement significative.

Sur la diapositive suivante, je vous ai ajouté cette figure sur les *hazard ratios* pour vous montrer que la diminution de risque était très homogène dans tous les sous-groupes étudiés. En ce qui concerne la tolérance, l'avantage de ce produit, par rapport aux autres produits qui ont une AMM, est qu'il semblerait mieux toléré. Les effets indésirables sont plus des effets cardiaques. Un autre avantage de ce produit est qu'il est administré par voie orale ; la qualité de vie du patient semblerait donc améliorée.

En ce qui concerne l'accès en France, il existe des ATU depuis le mois de décembre dernier avec un peu plus de 600 patients traités.

Je passe la parole à Françoise qui en parlera mieux que moi.

**Evaluateur de l'Afssaps** : L'acétate d'abiratéronne, a, en effet, été mis à disposition en France via des ATU nominatives depuis le mois de décembre 2010 avec la mise en place d'un protocole de suivi à partir de février. Au mois de mars, 600 patients étaient traités. Aux fins de comparaison, 150 patients sont traités

avec Jevtana, alors que plus de 1 000 patients sont aujourd'hui traités avec l'abiratérone. L'attente pour ce produit et sa couverture du territoire est donc vraiment très importante.

A l'international, au mois de mars, il y avait 1 600 patients traités dans les différents programmes compassionnelles (études en ouvert ou *named patient program*) ; et donc au total, en mars, 2 200 patients étaient traités en accès précoce par l'abiratérone, dont un quart en France.

Un protocole d'utilisation thérapeutique a été mis en place à partir de février. Le premier rapport de synthèse, qui portait à l'époque sur 325 patients traités, a montré une couverture sur le territoire assez importante puisque 130 centres étaient concernés par le traitement de ces patients, avec un âge médian de 72 ans. Ce rapport n'a pas apporté de nouveau signal et les effets indésirables rapportés étaient tous attendus.

Le protocole prévoit une surveillance rapprochée des patients, notamment avec, tous les 15 jours pendant les trois premiers mois, un examen clinique portant essentiellement sur les œdèmes des membres inférieurs, surveillance de la pression artérielle, de la kaliémie et du bilan hépatique puis tous les mois pendant toute la durée du traitement. Ce même protocole de suivi est proposé pour l'ATU de cohorte dont l'indication revendiquée est la même que pour l'AMM. Les conditions de prescription et délivrance seront une prescription hospitalière (ce qui est habituel pour les ATU de cohorte), un rapport de synthèse tous les trois mois et un CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) national qui sera le CRPV de Poitiers.

**Représentante de la Ligue nationale contre le cancer** : Je voulais simplement dire qu'on a de bons retours sur la qualité de vie, avec des effets indésirables qui sont relativement légers par rapport à une chimiothérapie, par exemple, donc un bénéfice intéressant.

**M. VITTECOQ** : Quels sont les effets secondaires cardiaques ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il y a eu quelques arythmies, des hypertension artérielles et quelques angors ; rien de très impressionnant. Il ne faut pas oublier que l'accent est mis sur la surveillance dans le résumé des caractéristiques du produit et dans le protocole de suivi, avec des critères d'arrêt de traitement extrêmement bien définis, complètement superposables à ceux qui ont été mis en place dans le cadre des essais cliniques. Il n'y a pas eu de notification particulière d'effets indésirables cardiaques graves, tout au moins au cours du premier rapport de synthèse sur les trois premiers mois d'utilisation.

**M. VITTECOQ** : Dans les essais contrôlés, il y avait quand même un surrisque cardiaque.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Pas un sur-risque. Il y avait des troubles cardiaques, il y avait 13 % d'effets indésirables cardiaques de tous grades. Dans le bras placebo, il y en avait 11 %. On est quand même dans une population de patients où la médiane est de 72 ans.

**M. VITTECOQ** : Pour en finir avec l'abiratérone, vous nous aviez dit qu'on était actuellement au tour des questions au niveau du CHMP. L'avis est-il favorable ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : La tendance est favorable, extrêmement favorable, de la part du rapporteur et du co-rapporteur. Il y a eu des questions et pas d'objection majeure en clinique ou en préclinique. On attend les réponses de la firme. Si une AMM est donnée, l'avis positif du CHMP (c'est hypothétique) sera donné à la rentrée, pour une validation de l'AMM à la fin de l'année ou au début de l'année prochaine.

**M. VITTECOQ** : Il s'agit d'un dossier qui, à priori, se dirige vers une AMM. Les données sont robustes. Il y a déjà plus de 600 ATU nominatives.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il y a aujourd'hui plus de 1 000 patients traités en France. C'est colossal.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Tous ces *end-points*, la survie et les critères primaires ont été décrits avec les quatre mois de différence de survie, les critères secondaires avec PFS, douleur et taux de PSA, dans les diapositives que nous vous avons présentées il y a quelques minutes.

**M. VITTECOQ** : Y a-t-il des questions particulières ? Y a-t-il des oppositions à la demande d'ATU de cohorte ? Y a-t-il des abstentions ? On va considérer que c'est approuvé.

*Vote : Avis favorable.*

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je vais de passer la parole à Florence qui a assisté aux discussions du CHMP, sachant que l'ATU de cohorte, cette fois, est pour le dénosumab 120 mg, solution injectable par voie sous-cutanée, avec une AMM aux Etats-Unis depuis le mois de novembre et un avis favorable du CHMP au mois de mai.

**M. VITTECOQ** : Il est autorisé aux Etats-Unis dans cette indication ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Dans cette indication. Donc, un avis favorable à l'AMM du mois de mai, avec quelques discussions au CHMP dont Florence va vous faire la synthèse.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je remercie Françoise de me laisser vous présenter quelques éléments du dossier d'AMM.

L'indication obtenue est la prévention des complications osseuses (fracture pathologique, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. Nous allons résumer tout cela sous SRE (*Skeletal Related Event*).

Ces résultats sont basés sur trois études (à peu près 2 000 patients) : une étude dans le sein métastatique, une étude associant diverses tumeurs solides et des myélomes métastatiques et une étude dans le cancer de la prostate résistant à la castration. Vous avez ici la posologie de dénosumab qui est très largement supérieure à celle que vous avez connue sous Prolia ; ce n'est plus du tout la même dose. Le traitement de référence était le zolédronate à la posologie de l'AMM.

L'objectif principal de ces trois études était une non-infériorité par rapport au traitement de référence ; et l'objectif secondaire, une supériorité sur ces événements.

Les principaux résultats de cette étude sont donnés sur cette diapositive. A gauche, vous avez le sein ; vous voyez qu'on a une non-infériorité largement obtenue et qu'on a même une supériorité par rapport au comparateur, avec un *hazard ratio* d'à peu près 0,82. Complètement à droite, sur l'étude dans la prostate, on retrouve le même *hazard ratio*, on retrouve le même résultat de non-infériorité obtenue et le même résultat de supériorité. Donc, dans le sein et dans la prostate, il est clair qu'il y a une non-infériorité ; le critère secondaire de supériorité est largement atteint avec des résultats tout à fait concordants dans tous les sous-groupes, dans toutes les *sensitive unity analysis*.

Je reviens sur l'étude du milieu qui comporte diverses tumeurs, notamment du cancer du poumon, mais également d'autres tumeurs, qui n'étaient pas en nombre suffisant pour qu'on puisse vraiment les qualifier, et des myélomes. Nous avons une non-infériorité. Cependant, on n'a pas obtenu la supériorité par rapport au traitement.

Ces résultats sont confirmés sur différents autres facteurs, notamment pour le sein sur le délai avant fracture pathologique et pour les trois indications sur le délai avant irradiation osseuse. Au niveau de la survie globale, par contre, il n'y a rien : il n'y a pas de différence entre le traitement de référence et le traitement à l'essai.

Nous avons rencontré un problème dans l'étude du milieu qui associait différentes tumeurs solides et des myélomes. Malgré l'intérêt que présentait l'indication « myélome » pour les experts du groupe de rhumatologie, qui souhaitaient qu'on garde cette indication, le résultat en termes de survie globale était défavorable dans ce sous-groupe des myélomes (10 % de l'étude). Après beaucoup de discussions en France comme en Europe, on a décidé d'exclure l'indication « myélome ». On n'a gardé que le sein, la prostate et les autres tumeurs solides.

En ce qui concerne la tolérance, l'arrêt pour intolérance est à peu près équivalent. On a relevé un peu plus d'hypocalcémies. Un avantage a été souligné par les experts en rhumatologie au niveau européen en termes de toxicité rénale chez les patients insuffisants rénaux. Par contre, le problème majeur de ce produit est un pourcentage d'ostéonécrose de la mâchoire supérieur à celui du traitement de référence.

Ces résultats sont des résultats sur lesquels on a une durée de suivi de deux ans. Le débat qui a eu lieu au SAG est que la pertinence clinique de l'effet par rapport au traitement de référence est claire et nette et supérieure aux effets obtenus pour l'ostéonécrose de la mâchoire dans cet essai ; cependant, se pose la question de savoir si après deux ans, finalement, le bénéfice/risque ne va pas s'inverser par l'augmentation des cas d'ostéonécrose de la mâchoire qui sont des effets secondaires « embêtants ». Un certain nombre d'études observationnelles, ainsi qu'un plan de gestion du risque assez important, ont été mis en place pour vérifier si, d'une part, en clinique, on n'aurait pas beaucoup plus de cas d'ostéonécrose de la mâchoire que dans les essais et, d'autre part, si après deux ans, cela ne se corse pas et que les courbes de bénéfice/risque ne risquent pas de s'inverser.

Je laisse la diapositive qui était importante pour Françoise sur les effets indésirables particuliers (hypocalcémie, ostéonécrose de la mâchoire, infection cutanée avec hospitalisation) qui ont moins gêné le CHMP.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le laboratoire Amgen demande aujourd'hui une ATU de cohorte dans l'indication de l'AMM limitée aux patients qui n'ont pas d'alternative thérapeutique aujourd'hui, puisque c'est la définition de la l'ATU, et donc pour les patients qui présentent une contre-indication aux biphosphonates.

Aujourd'hui, les biphosphonates peuvent être utilisés et la seule contre-indication à l'utilisation de ces produits est l'allergie. En conclusion, l'ATU de cohorte, telle que demandée par le laboratoire Amgen et qui pourrait durer jusqu'au mois de septembre, serait limitée aux patients qui présentent une allergie formelle aux biphosphonates. Les trois critères de l'ATU seraient donc remplis, puisqu'on a un bénéfice prouvé, car l'AMM est en cours de notification ; on a des patients qui n'ont pas d'alternative thérapeutique puisque ce sont des patients qui ne peuvent pas être traités par les biphosphonates, étant allergiques. Cependant, contrairement au dossier vu précédemment, nous n'avons aucune expérience de ce produit puisqu'il n'y a eu, aujourd'hui aucune demande d'ATU nominative pour ce produit. Aucun patient n'a eu besoin de ce traitement jusqu'aujourd'hui, fin juin 2011.

**M. MASSON :** Pour les contre-indications des biphosphonates, avec par exemple l'acide zolédronique, une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn est une contre-indication formelle. Pour les autres biphosphonates, c'est peut-être à nuancer. Les contre-indications pour les biphosphonates peuvent être aussi d'ordre stomatologique, mais là, elles rejoignent ce qui se passe avec le dénosumab. Pour le dénosumab, c'est une inquiétude vraiment très forte puisque (c'est la mauvaise surprise du dénosumab) on s'aperçoit qu'il y a ce risque de nécrose de la mandibule, possible effet classe des médicaments qui ont une activité anti-ostéoclastique.

**M. VITTECOQ :** Au sujet de l'insuffisance rénale, quand on regarde la diapositive précédente, il y a un petit mieux de ce produit pour les clairances un peu basses, mais pour les clairances plus élevées (les vraies insuffisances rénales), c'est pareil.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Effectivement, l'insuffisance rénale sévère entraîne une non-recommandation d'utilisation du Zometa ; néanmoins, le Bondronate peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale, même avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn avec une adaptation posologique. Le RCP décrit exactement comment utiliser le Bondronate dans ces situations. Par ailleurs, l'insuffisance rénale ne fait pas partie des contre-indications formelles de tous les biphosphonates.

**M. MASSON :** Vous avez dit « Bondronate », vous avez voulu dire « ibandronate ». L'ibandronate n'est pas utilisé dans ce cadre, le pamidronate, peut-être. Il y a eu une alerte officielle pour le Zometa et l'Aclasta pour l'insuffisance rénale. Il s'agit d'une alerte tout à fait officielle qui a été envoyée à tous les prescripteurs par le laboratoire qui commercialise ce médicament ; elle date de quelques mois.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Effectivement, le Bondronate a exactement la même indication dans le cancer du sein, certes, mais il est aussi indiqué pour la prévention des complications osseuses du cancer du sein.

**M. VITTECOQ :** Pour résumer, il s'agit donc d'une ATU de cohorte qui vient du laboratoire ? On dit qu'une situation de besoin est une pathologie grave, mais il n'y a pas eu de demande d'ATU nominative.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Il y a quelques mois, quelques demandes d'ATU nominatives ont été relevées, émanant de prescripteurs qui justifiaient leur demande pour des patients qui avaient eu, avec le Zometa, des ostéonécroses de la mâchoire, à une période où l'information concernant l'émergence de ces ostéonécroses de la mâchoire (même avec le dénosumab) n'était pas encore diffusée. Cela fait plusieurs mois qu'il n'y a pas eu de demande dans cette situation pour le dénosumab.

**M. VITTECOQ :** En ce qui concerne le besoin, on peut imaginer les allergies aux biphosphonates. Il y aurait, à ce moment-là, un tout petit créneau qui pourrait être couvert par l'ATU, qui n'a visiblement pas été identifié par les prescripteurs. Cependant, il n'y a pas d'impact sur la survie ; sur le fond, l'argument porterait sur la qualité de vie.

**Evaluateur de l'Afssaps :** L'avis du SAG est clair. La question était : est-ce que c'était cliniquement *relevant* ? Le SAG avait trouvé que c'était « très » cliniquement *relevant* sur un critère important (fracture pathologique, irradiation osseuse, compression médullaire, chirurgie) ; on se sent quand même un petit peu mieux : trois mois d'amélioration et des résultats de supériorité. Il s'agit de l'avis du SAG sur l'AMM, et non sur l'ATU.

**M. VITTECOQ :** Je trouve que le débat est intéressant à l'heure où nous sommes dans un virage dans le domaine du médicament. Globalement, c'est un médicament, ce n'est pas un placebo. Il faut le crier haut et fort : ce n'est pas un placebo. C'est un médicament, il apporte quelque chose, il était logique de le développer. D'ailleurs, on pouvait penser que l'ostéonécrose allait être un plus ; malheureusement, ce n'est pas le cas. Il était logique de le développer, il est probablement logique de lui donner une AMM.

Cependant, sa place dans le panier de soins mérite une réflexion. En tout cas, puisqu'on a l'habitude, en France, d'avoir des demandes d'ATU nominatives plus par excès que par défaut, on ne peut pas dire que vous êtes submergés par les demandes d'ATU nominatives. Donc, il faut bien examiner la situation de besoin. On ne peut pas dire que la survie est modifiée. En ce qui concerne la qualité de vie, la prévention du

risque fracturaire n'est généralement pas une urgence thérapeutique, c'est plutôt pour préparer l'avenir des gens.

Quand ce produit sera-t-il disponible dans les pharmacies ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Avis favorable du CHMP au mois de mai, on aura une AMM à la fin août. Il sera disponible en octobre, sous réserve du passage sous les fourches caudines de l'agrément collectivité...

**M. VITTECOQ** : Je ne veux pas dire qu'éventuellement, il y aurait une stratégie du laboratoire de passer par l'ATU de cohorte pour franchir les étapes. On peut l'imaginer, mais sur le fond, d'après ce que j'entends, je trouve que c'est un produit qui mérite de « vivre sa vie », il va trouver sa place. Est-ce que l'ATU est une urgence ? Je ne sais pas ce que vous en pensez, Madame ?

**Représentante de la Ligue nationale contre le cancer** : Je pense que la population qui relève de ce produit n'est apparemment pas nombreuse. Peut-être que l'ATU nominative suffit en attendant l'AMM.

**M. VITTECOQ** : Généralement, dans notre stratégie... C'est pour cela que je posais la question : est-ce que c'est le laboratoire qui l'a demandé ? A partir du moment où c'est le laboratoire qui l'a demandé, c'est une stratégie du laboratoire. Pour nous, en termes de situation de besoin (on l'a bien vu pour l'abiratérone), à partir du moment où l'on a un certain nombre de patients, cela a certainement du sens. S'il n'y a pas eu d'ATU nominative, la situation de besoin... Je parle d'urgence ; ce qui ne veut pas dire que ce n'est pas un bon médicament. Les situations d'urgence peuvent être nuancées.

Il y a un autre élément que je ne comprends pas bien : le dénosumab est bien le médicament qu'on a vu en AMM, il y a un an et demi ou deux ans, et pour lequel on avait parlé du risque d'ostéonécrose qui était déjà avéré comme étant à égalité avec les autres produits. Il a l'AMM, mais est-il commercialisé ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il n'est pas commercialisé. Le Prolia n'est pas commercialisé.

**M. VITTECOQ** : Pourquoi n'est-il pas commercialisé ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Pour des problèmes de prix.

**M. VITTECOQ** : La dose qui est proposée dans le cadre de la future AMM est une dose supérieure.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Bien supérieure.

**M. VITTECOQ** : Donc, la situation est celle-ci : si le Prolia avait été commercialisé, les gens pourraient l'utiliser à double dose hors AMM dans l'attente de ce produit.

**M. MASSON** : Dans l'ostéoporose, la posologie est de 60 mg tous les six mois et ici, 120 mg toutes les quatre semaines. C'est pour cela que les risques d'ostéonécrose de la mandibule sont plus forts. Mais par contre – tout le monde n'est pas familiarisé avec l'acide zolédronique – il se trouve que l'acide zolédronique est commercialisé sous deux noms : Aclasta dans l'ostéoporose, la maladie de Paget, 5 mg une fois par an ; et Zometa 4 mg toutes les quatre semaines (c'est le même produit, deux noms différents ; c'est un choix du laboratoire). Quelquefois, dans les centres anticancéreux, on a la crainte que les injections de Zometa soient faites éventuellement toutes les trois semaines.

Le problème de l'insuffisance rénale et de la clairance inférieure à 30 ml/mn fait partie de notre quotidien. Nous le disons tous les jours dans nos prescriptions.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Au sujet de la dose, je voulais préciser qu'il s'agissait d'une dose 12 fois supérieure par rapport à l'ostéoporose.

**M. VITTECOQ** : C'est une dose beaucoup plus élevée.

Voulez-vous qu'on fasse un vote à main levée ou à bulletin secret ?

Si vous dites « non » à l'ATU de cohorte, s'il y a des demandes d'ATU nominatives, nous verrons, bien sûr, comment elles seront octroyées.

**Evaluateur de l'Afssaps** : J'aimerais qu'on clarifie le problème de l'insuffisance rénale. Alexandre dit qu'il y a un besoin dans cette indication. Je voudrais savoir ce qui se passe dans le dossier sur l'insuffisance rénale. Pouvez-vous nous clarifier l'avis du SAG à propos de l'insuffisance rénale ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Ce dossier a été passé en deux groupes (oncologie et rhumatologie). Le groupe rhumatologie a vraiment été très favorable à ce produit à cause du problème du Zometa chez les insuffisants rénaux. Il s'agissait d'un problème majeur ; ils y voyaient donc un bénéfice énorme. Le groupe oncologie a dénoté cet élément, mais pas de manière aussi marquée. Au niveau du SAG, il a été reconnu qu'il y avait un avantage en termes de toxicité rénale.

En ce qui concerne le problème d'ostéonécrose de la mâchoire, beaucoup de débats ont eu lieu, aussi bien dans les deux groupes français qu'au niveau de l'Europe et du SAG. Cependant, le SAG a estimé, dans sa conclusion, que les effets cliniquement *relevant* en termes d'effet par rapport aux ING étaient considérés acceptables et comparables « *to what it is expected from zoledronic acid* ». Le SAG admet donc que, sur les deux ans, on relève 18 % contre 1,3 %, mais cela varie selon les études ; une des études a démontré le contraire : il y en a moins. Le SAG a estimé que sur la période de suivi de deux ans, il y avait un bénéfice/risque positif à cause de l'efficacité, malgré l'ostéonécrose de la mâchoire et en prenant en compte la toxicité rénale. Par contre, la crainte du SAG se situe « après deux ans ». Il n'existe pas de données après deux ans. Le SAG a clairement indiqué qu'après deux ans, les ostéonécroses de la mâchoire peuvent augmenter. Dans ce cadre, de nombreuses études de suivi dans le plan de gestion des risques ont été demandées pour vérifier si le bénéfice/risque ne s'inverse pas après deux ans de traitement.

Je voulais vous préciser qu'il s'agit de patients qui sont dans un stade où on ne cherche plus tellement à améliorer la survie, puisqu'ils sont dans un état totalement catastrophique ; l'objectif étant d'éviter les fractures, les compressions médullaires et autres.

Je ne parle pas de l'ATU de cohorte. Je parle uniquement de ce qui a été dit au niveau de l'AMM et du SAG. Les propos de M. MASSON sont tout à fait vrais et ont été largement discutés.

**M. VITTECOQ :** Je comprends que, finalement, l'ATU de cohorte est discutable. Par contre, il n'est pas choquant d'accepter les demandes d'ATU nominatives dans le cas d'allergies aux biphosphonates (rarissimes) et dans le champ de l'insuffisance rénale.

**M. MASSON :** En ce qui concerne l'ostéonécrose de la mâchoire, il s'agit d'une ostéonécrose avec ostéite, l'infection étant « de dehors en dedans ». En termes de qualité de vie pour ces patients, « c'est affreux ».

**M. VITTECOQ :** Seriez-vous d'accord pour refuser l'ATU de cohorte et accepter les ATU nominatives, compte tenu de ce que vient être dit ? Y a-t-il des avis contre cette attitude ?

On dit « non » à la cohorte. On dit « oui » aux ATU nominatives. Je pense que si des ATU nominatives sont octroyées pour des insuffisances rénales, il faut qu'elles soient particulièrement suivies sur le plan du risque.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Bien évidemment, s'il y a des ATU nominatives, un protocole sera mis en place ; ce protocole est déjà prêt.

**M. VITTECOQ :** Je vous remercie.

- **Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de quinine dans l'indication des crampes musculaires**

**Evaluateur de l'Afssaps :** Il s'agit de la réévaluation du bénéfice/risque des sels de quinine dans le traitement des crampes musculaires essentielles.

L'indication exacte est « Traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles ». Trois produits sont concernés, l'Hexaquine, la Quinine vitamine C et l'Okimus. Ces médicaments sont soumis à prescription médicale et sont sur liste 1. La commission de transparence a déremboursé ces médicaments en avril 2011.

Les posologies vont de 200 mg à 480 mg par jour. A titre de comparaison, en accès palustre, nous avons une posologie à 1,5 g par jour.

En ce qui concerne l'historique, le Laboratoire du Gomenol a demandé une modification du service médical rendu, c'est-à-dire un SMR modéré (Service Médical Rendu) au lieu du SMR faible attribué en 2006. A cette occasion, la haute autorité de santé a fait une requête des données disponibles auprès de l'AFSSAPS. Une procédure de réévaluation du bénéfice/risque a été engagée, en considérant qu'il s'agissait d'une indication pour une pathologie relativement bénigne avec un profil de risque pouvant inclure des effets indésirables graves. Nous avons donc demandé des données d'efficacité et de sécurité aux trois laboratoires.

Les données d'efficacité reposent essentiellement sur un dossier bibliographique. Pour rappel, la crampe musculaire est une contraction involontaire douloureuse brutale durant moins de dix minutes, dont la physiopathologie est mal connue et qui, dans le cadre de ces crampes essentielles, survient notamment chez les sujets âgés et la nuit.

Les traitements non médicamenteux sont des règles hygiéno-diététiques : des étirements lorsqu'on est atteint de crampes, une hydratation adéquate et l'élimination de carences en magnésium, fer, calcium et potassium ; souvent, il faut donc faire un ionogramme. Le traitement médicamenteux peut être utilisé en deuxième intention après échec de ce bilan.

Les données d'efficacité comprenaient trois méta-analyses (Man-Song-Hing en 1995 et 1998 et Cochrane en 2010) et trois études cliniques qui vont de 1997 à 2005, ainsi qu'une revue de Katzberg en 2010.

En ce qui concerne les méta-analyses Man-Song-Hing, celle de 1998 incluait des études non publiées. La diminution du nombre de crampes est inférieure dans la deuxième méta-analyse. Dans la précédente, nous avons une diminution du nombre de crampes d'environ 28 %.

**M. VITTECOQ** : Y a-t-il une étude en parallèle ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui, c'est par rapport au placebo.

La méta-analyse Cochrane, en 2010, regroupe 23 essais avec plus de 1 500 patients. Les doses vont de 200 mg à 300 mg, le plus souvent. Nous avons une diminution des crampes, avec une réduction relative de 28 % entre les groupes. Nous avons aussi une diminution de l'intensité d'environ 10 % et diminution de 20 % du nombre de jours avec crampes.

En ce qui concerne les études cliniques, celle de Jansen a montré, pour un critère de répondeur (une réduction de 50 % du nombre de crampes), une différence entre le groupe traité par la quinine et le groupe placebo : 65 % pour le groupe traité et 19 % pour le groupe placebo. L'étude de Diener, sur ce même critère de réduction de 50 % du nombre de crampes, a montré une efficacité de 50 % dans le groupe quinine et 53 % dans le groupe placebo.

Je passe la parole à ma collègue qui va vous présenter les données de sécurité.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Voici une diapositive qui résume le profil de sécurité d'emploi des médicaments à base de quinine, puisqu'il s'agit de la rubrique 4.8 du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), mise à jour à la suite d'une enquête de pharmacovigilance présentée en commission nationale en 1997.

Les effets indésirables non dose-dépendants sont : des réactions d'hypersensibilité qui peuvent se manifester par des réactions cutanées ; des réactions hématologiques incluant des thrombopénies, ainsi que des cas de pancytopénies ; des réactions hépatiques avec quelques cas d'hépatites granulomateuses.

Des effets indésirables dose-dépendants à type de cinchonisme ont été rapportés se manifestant par des acouphènes, une hypoacousie, des vertiges, des troubles de la vision et des céphalées.

Nous avons examiné les cas de la base nationale de pharmacovigilance, ainsi que les cas des laboratoires, sachant qu'il s'agit de spécialités uniquement autorisées sur le territoire français, et que la plupart des informations proviennent de la base nationale de pharmacovigilance. Il s'agissait, sur la période de 1985 à 2011, de 300 cas, dont 130 cas graves et 166 non graves, dont 105 cas où la spécialité à base de quinine était la seule suspectée ; donc 105 cas en monothérapie sur lesquels nous avons plus travaillé.

La répartition des cas « médicament confirmé » où la spécialité à base de quinine est la seule suspectée est la suivante :

- 46 cas attendus : 11 cas graves et 35 cas non graves, avec des réactions cutanées à type d'éruption associée ou non à un prurit, 2 photosensibilités, 2 purpuras ; des réactions hématologiques avec 5 cas de thrombopénie et 3 cas de purpura thrombopénique ; et des effets indésirables dose-dépendants à type de troubles visuels, de vertiges et d'acouphènes.
- 56 cas inattendus : 23 cas graves et 33 cas non graves, avec des réactions allergiques, trois cas graves de choc anaphylactique survenus à la première prise et un cas grave d'œdème de Quincke, de prurit et de rash, pour lesquels le délai d'apparition de l'effet indésirable était suggestif du rôle du médicament. L'évolution a toujours été favorable.

J'ai oublié de souligner que dans les 105 cas où l'Hexaquine et les autres médicaments à base de quinine étaient les seuls médicaments pris, il n'y a eu aucun décès.

Il y a eu 5 cas d'atteinte hépatique cytolitique, cholestatique ou mixte, dont 5 cas graves et 5 cas non graves, survenus dans un délai compatible de quelques jours à quelques semaines après le début du traitement. Dans la grande majorité des cas, on sait qu'il y a une évolution favorable à l'arrêt.

Il y a aussi eu des atteintes cutanées plus anecdotiques à type d'eczéma, également avec un délai d'apparition compatible et une évolution favorable à l'arrêt du traitement. Pour deux cas, nous avons une photosensibilité associée ; pour un de ces deux cas, le photo-patch test à l'Hexaquine était positif.

Enfin, nous avons eu 4 cas d'effets indésirables cardiaques (palpitation, flutter auriculaire, bradycardie et fibrillation ventriculaire), avec, dans 3 cas, des challenges positifs, donc une évolution favorable à l'arrêt et dans le quatrième cas, une évolution inconnue.

Je repasse la parole à Catherine.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Ce dossier est d'abord passé dans le groupe de travail « rhumatologie antalgie » en mai. Les conclusions du groupe sont que le rapport bénéfice/risque de la quinine est faible, voire incertain, dans le traitement d'appoint des crampes essentielles ; l'efficacité a été jugée mineure. En ce qui concerne la sécurité, des effets indésirables allergiques parfois graves ont été signalés. D'autre part, certains effets indésirables mériteraient d'être introduits dans le RCP tels que le choc anaphylactique et les atteintes hépatiques cholestatiques et/ou cytolytiques.

Certaines questions sont restées en suspens à l'issue de ce groupe. Le groupe demandait l'avis des neurologues et des myologues sur ce sujet afin de connaître les pratiques de terrain et savoir si on pouvait éventuellement définir une population cible pour laquelle ce traitement serait utile. Par ailleurs, le groupe faisait remarquer qu'il était difficile d'évaluer la sévérité et d'avoir une définition claire de la crampe invalidante. Il faisait aussi remarquer que la qualité des critères d'évaluation dans les études cliniques était variable.

Ce dossier est donc passé dans le groupe « neuro-psy-antalgie ». Ce groupe de travail a considéré que le rapport bénéfice/risque de la quinine dans l'indication était non favorable. L'efficacité a été considérée comme modeste, cependant bien présente. Les populations étudiées dans les essais et les méta-analyses étaient le plus souvent hétérogènes. Les critères d'évaluation étaient subjectifs, ce qui paraît néanmoins logique. On a remarqué que ces médicaments étaient utilisés chez les sujets âgés qui sont en général déjà polymédicamentés. Les prescriptions de ce produit sont à 90 % effectuées par les médecins généralistes. Les experts du groupe ont fait remarquer qu'il y avait une utilisation hors AMM du produit dans des affections neurologiques très graves telles que la sclérose latérale amyotrophique ou dans des neuropathies sévères. Il s'agirait peut-être de petites populations où on aurait un bénéfice du traitement.

Aujourd'hui, il est demandé à la commission d'AMM de donner son avis sur la suspension d'AMM de ce produit, quels que soient les patients considérés, sachant que le bénéfice ne permet pas de contrebalancer le profil de risque. On peut éventuellement discuter de modifications de l'autorisation pour un traitement après échec des mesures précédentes, ainsi que pour des crampes très invalidantes ou les cas d'affections neurologiques graves, tout en restreignant la prescription aux spécialistes.

Par ailleurs, je rappelle que ces spécialités n'existent pas en Europe. Cependant, la quinine est utilisée, dans cette indication, dans les pays européens, notamment au Royaume-Uni et en Allemagne.

**M. CLAUDE :** Je vous prie d'excuser mon incompetence. Si un pharmacologue ou un clinicien ayant 60 ans de recul sur ce produit pouvait m'éclairer sur les raisons qui ont amené à utiliser la quinine dans les crampes, cela m'instruirait. Je ne comprends pas comment on a été amené à...

**M. VITTECOQ :** L'histoire de la quinine est une histoire tellement mystérieuse depuis la liqueur des jésuites. Certains jésuites ont peut-être connu une amélioration de leurs crampes.

**M. CLAUDE :** Cela débouche quand même sur le traitement de 500 000 personnes. Je préférerais qu'on dise aux gens et aux personnes âgées de prendre des suppléments, de boire. Il existe quand même d'autres produits bien plus concurrentiels. Je suis stupéfait.

**M. VITTECOQ :** J'aimerais connaître, de la part des neurologues et des rhumatologues, les « alternatives ». Si on supprime la quinine, que vont faire les gens ?

**M. BAKCHINE :** J'aimerais faire un commentaire rapide sur les données. Un point est assez frappant : on dit dans ce dossier – et cela est vrai – que les crampes dites « essentielles » sont surtout des crampes du sujet âgé, voire très âgé. Il n'est pas anodin d'observer que l'âge moyen dans les études versées au dossier est de 50 ans. L'efficacité a donc été évaluée chez des gens beaucoup plus jeunes que la population cible.

**M. VITTECOQ :** ... qui avaient quand même des crampes.

**M. BAKCHINE :** Ils avaient quand même des crampes ; cependant ce sont de petits échantillons. Est-ce que sont vraiment les mêmes crampes ? Et surtout, la tolérance des doses à 480 mg, qui sont les doses les plus régulièrement efficaces dans les analyses, est sujette à discussion chez des patients aussi âgés.

Ma deuxième remarque est que, dans le milieu neurologique, personnellement, je n'ai jamais utilisé les sels de quinine dans cette indication. Les conseils hygiéno-diététiques d'hydratation et autres suffisent largement dans la majorité des cas. Dans les cas où on a une crampe un peu plus durable, la vitaminothérapie B apporte souvent une efficacité à peu près équivalente, pour des facteurs de risque nettement moindres. Les benzodiazépines à très faibles doses, le Valium...

**M. VITTECOQ :** Vous n'allez pas nous dire que le Rivotril peut être utilisé.

**M. BAKCHINE :** Non. Le Valium 2 mg, donné à très faibles doses, peut parfois donner de bons résultats. Personnellement, je n'ai jamais employé la quinine. En neurologique, elle est parfois utilisée par des

collègues très spécialisés dans le traitement de la SLA ou dans les centres antidouleur, pour les neuropathies accompagnées de crampes ou de fasciculation importante. Cependant, dans l'indication dont on parle aujourd'hui, le traitement symptomatique des crampes dites « essentielles », le milieu neurologique n'emploie pratiquement pas ce produit.

**M. VITTECOQ :** Si jamais on se dirigeait vers un retrait d'AMM, comment cela va-t-il se passer pour la sclérose latérale amyotrophique, puisque le besoin est réel ?

**M. BAKCHINE :** Il s'agit là d'une des questions discutées. Encore une fois, il n'y a pas de données, il s'agit d'usages et d'avis d'expériences. Nous n'avons pas de données formelles publiées sur cela.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Il n'y a pas de données d'études cliniques. D'ailleurs, l'un des laboratoires a proposé de réaliser une étude dans ce cadre. Nous n'en avons pas les résultats.

**M. BAKCHINE :** Dans le domaine de la SLA, il ne s'agit sûrement pas d'un besoin régulier, fréquent et banal.

**M. LIARD :** Je ne suis pas extrêmement surpris que les neurologues, surtout à l'hôpital, ne prescrivent pas ce type de traitement, car ces patients sont vus par nous, en médecine générale. Effectivement, il s'agit d'une plainte extrêmement fréquente, y compris chez des sujets relativement jeunes. Cependant, je n'en connais pas bien le mécanisme.

En ce qui concerne le report éventuel de prescription, cela se fera vers des benzodiazépines, car il s'agit d'une pathologie invalidante qui altère considérablement la qualité de vie des patients, notamment la nuit, et qu'à l'évidence, on recherchera, par l'effet myorelaxant et par l'effet sédatif, des actions sur les benzodiazépines. Je pense que l'alternative thérapeutique sera probablement plus délétère que le traitement actuel. En tout cas, à ma connaissance, le niveau de preuve de l'action des benzodiazépines sur les crampes est encore plus faible que celui des sels de quinine. Les sels de quinine montrent une efficacité dans cette pathologie de façon assez indiscutable, même si la qualité des études effectuées n'est peut-être pas « au goût du jour », parce qu'il s'agit d'études anciennes. On trouverait sans doute, aujourd'hui, des critères d'évaluation plus pertinents, notamment sur la mesure de la qualité de vie des patients et son éventuelle amélioration par cela. En tout cas, nous n'avons pas ces données ; cependant, on peut noter une efficacité indiscutable.

Je voudrais faire deux remarques sur la forme et sur fond. Sur la forme, j'ai découvert ce dossier ce matin. Il s'agit pour moi d'un dossier important parce que je prescris effectivement de l'Hexaquine à des patients qui souffrent de crampes, qui sont soulagés de cette pathologie, avec, globalement, aucun effet secondaire. Je remarque d'ailleurs qu'on nous a présenté un certain nombre de données de pharmacovigilance que je n'ai pas eu le temps d'analyser ; on devrait les mettre en rapport avec le nombre de boîtes prescrites et le nombre de patients traités. Ces données ne sont pas présentées ici. Je n'ai pas eu le temps de les analyser puisque le dossier ne m'a pas été communiqué. Je ne connais donc pas précisément le niveau de sécurité ou de danger de ce médicament. Cela concerne donc la forme et ne ce serait-ce que pour cette raison, je refuserai de voter sur les conclusions, sachant que je n'ai pas étudié ce dossier qui me semble important pour les patients dont je m'occupe.

Je regrette également que des généralistes n'aient pas pu véritablement participer aux débats. On m'a dit que des rhumatologues et des neurologues y avaient participé ; j'en suis heureux, mais je ne suis pas convaincu qu'ils soient concernés au premier chef par ce type de pathologie.

Quant au fond du problème, il me manque des données, ainsi que la capacité de les analyser. Je refuserai donc, personnellement, de me prononcer sur ce dossier. Je demande que la décision soit, au moins, reportée à une session ultérieure afin qu'on puisse avoir le temps d'analyser ce dossier.

**M. VITTECOQ :** Le dossier a été transféré par mail il y a trois jours. Vous n'avez peut-être pas eu le temps de l'examiner.

**M. LIEVRE :** J'ai une réponse possible à la question de M. CLAUDE : l'efficacité est probablement liée à l'effet sur le canal sodique. Dans la SLA, d'autres produits, comme la phénytoïne, auraient peut-être une efficacité au moins aussi grande, si ce n'est plus, car ils sont encore plus efficaces sur le canal sodique.

D'autre part, j'ai une question sur la qualité des études. En général, les méta-analyses effectuées par la Cochrane Collaboration font des analyses de sensibilité en fonction de la qualité des études introduites, afin de savoir si elles sont en double insu ou si elles ont été analysées en intention de traiter. Par exemple, lorsqu'on examine l'étude de Jansen, on voit qu'elle n'a pas été analysée en intention de traiter ; il est vrai que ce n'est pas très facile dans ce type d'étude. D'ailleurs, l'effet placebo est notable.

Deuxièmement, ils font des analyses afin de déterminer un risque de biais de publication, il faut savoir s'ils ont fait un *forest plot* en fonction de la taille et de la variance des études. Je pense que pour ce type de méta-analyse, il est important d'examiner ces résultats.

**M. MASSON :** Ces études et celles qui n'ont pas été publiées vont dans le sens d'une certaine efficacité ; plus qu'un frémissement d'efficacité, une efficacité qui améliore la qualité de vie des patients. En ce qui concerne les effets secondaires, on nous a dit que certains étaient dose-dépendants et apparaissent à partir de 500 mg de quinine par jour. Or, les doses utilisées dans les crampes essentielles sont inférieures à 500 mg par jour. Par ailleurs, des réactions immuno-allergiques ont été relevées de façon évidente. Ces réactions ne sont pas fonction de la dose. Notre grande commission n'a pas le « F » de la FDA (Food and Drugs Administration) ; nous n'avons pas l'aspect « Food ». Nos collègues anglais ont peut-être un très fort conflit d'intérêts par rapport à leur action en Inde pour l'Indian Tonic, le Schweppes ou le Gin Tonic. Les extraits de quinine sont en fait présents dans des boissons « de tous les jours ». Pourquoi ces réactions immuno-allergiques ne seraient-elles pas liées à la prise de ce type de boissons, puisqu'elles ne sont pas fonction de la dose utilisée ?

Au sein du groupe rhumatologie, dont je fais partie, nous avons demandé l'avis d'autres personnes et nous aurions dû demander l'avis de nos collègues généralistes. En conclusion, d'un côté, nous avons une efficacité pour certains patients et, de l'autre côté, en ce qui concerne les effets dose-dépendants, on n'utilise pas le produit à des doses élevées ; en ce qui concerne les réactions immuno-allergiques, elles sont dans la vie « de tous les jours ».

**M. DOUCET :** Je suis perplexe sur ce dossier. Au départ, j'avais un a priori très négatif. On fait des méta-analyses sur des études où en moyenne, finalement, on compte 70 patients par étude ; le nombre de sujets nécessaires n'a pas été bien calculé. La méthodologie ne semble pas bien solide. Le problème qui se pose est l'alternative. Je n'ai pas de lien d'intérêt ; cependant, un membre de ma famille prenait de l'Hexaquine et son médecin lui a prescrit de l'Okimus. J'ai l'impression qu'il y a actuellement une poussée de l'Okimus par rapport à l'Hexaquine et je reviens au problème de la dose.

Il y a d'abord le problème de l'alternative en cas d'arrêt. S'il s'agit d'une alternative pour passer aux benzodiazépines, « on est mal parti » en particulier chez les personnes âgées, puisqu'aujourd'hui, on essaie plutôt de diminuer ou de retirer les benzodiazépines. On retire déjà le Noctran et la Mépronizine ; si, en plus, on retire l'Hexaquine, on va avoir du mal.

Quelle est la dose efficace ? D'autre part, l'aubépine (je ne connais rien au domaine des plantes) ne peut-elle pas être responsable d'effets indésirables ? Je dis cela parce que j'ai eu écho d'un patient (cependant éthylique) qui aurait eu une insuffisance rénale aiguë du fait d'une prise d'Okimus. Quelle est la dose reconnue ? Lorsque l'on parle de toxicité, on a une banque de données qu'il faudrait rapporter au nombre de boîtes utilisées.

D'autre part, on remarque que l'Hexaquine est dosée à 120 mg ou 300 mg en suppositoire ; l'Okimus est dosé à 80 mg. On n'est peut-être pas dans les mêmes domaines... A-t-on des précisions à ce sujet ?

**M. VITTECOQ :** La dose de l'AMM est de 300 mg, n'est-ce pas ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Elle est de 300 mg pour les suppositoires et de 120 mg pour les comprimés.

**M. VITTECOQ :** Les suppositoires, sont-ils vraiment utilisés ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Non, je ne pense pas que ce soit vraiment très utilisé. En ce qui concerne l'aubépine, étant donné que j'avais fait une recherche sur les effets indésirables de l'aubépine, à ma connaissance, il ne s'agit pas d'une plante pourvoyeuse d'effets indésirables de ce type.

En ce qui concerne les effets indésirables dose-dépendants, il est vrai que le RCP date de 1997. Ce serait peut-être une notion à revoir, parce que dans les données que nous avons examinées, les effets indésirables neurologiques à type de vertiges, de troubles visuels, d'acouphènes n'apparaissaient pas à 500 mg ; ces effets apparaissaient à 200 mg, 300 mg. Cela sera peut-être à préciser dans le RCP.

**M. REVEILLAUD :** Si on supprime ce produit au nom de la présence de la quinine, je demande que la Nivaquine soit supprimée, parce que s'il y a des effets indésirables, à cause de la dépendance de ce produit à la dose, cela sera à revoir.

**M. VITTECOQ :** Il ne s'agit pas de la même maladie, quand même.

**M. REVEILLAUD :** Ce n'est pas la même maladie, mais il y a une dose-dépendance de quinine. L'Okimus en contient très peu par rapport à l'Hexaquine.

**M. MARZIN :** La posologie donnée est de 4 à 6 comprimés par jour ; donc, c'est pareil.

**M. REVEILLAUD :** La posologie est de 4 comprimés : 2 au dîner et 2 au coucher. Cependant, il y en a beaucoup moins et tout dépend de la façon dont c'est présenté. On ne prescrit pas ces produits *larga manu* indéfiniment. Il suffit de présenter cela en disant qu'on arrête le traitement une fois la période de crise passée. Il y a une façon de présenter les choses et une façon de prescrire.

Lorsqu'on a suivi les règles hygiéno-diététiques et qu'on a retiré les marrons et le savon de Marseille, qui sont très prisés pour ces crampes, on est finalement bien content de traiter des crampes invalidantes et gênantes. Les patients mettent effectivement du savon de Marseille et des marrons au fond du lit pour éviter les crampes ; on a tous entendu cela.

Il y a aussi des façons de présenter ce produit. Il ne faut pas donner ce produit indéfiniment sur de longues périodes. Il faut le prescrire sur des périodes courtes. Il faut aussi parler de tous les effets iatrogènes des statines qui donnent des crampes. Quand vous avez fait tout ce bilan, vous êtes bien content d'avoir un peu de quinine. Il s'agit d'une très faible dose, mais il y a une façon de présenter ces choses.

**M. BAKCHINE :** Les crampes idiopathiques qui mériteraient d'être très traitées ne sont pas si fréquentes. Je suis désolé. Je pense qu'une vaste majorité de crampes concerne des gens pour lesquels on trouve des explications. Il ne faut pas exagérer le risque des benzodiazépines ; je rappelle qu'il s'agit de doses infimes (2 à 4 mg). Je voudrais bien qu'on me montre les risques iatrogènes à ces doses, même chez des personnes très âgées. Quand on parle de report, si le report se fait effectivement sur le Rivotril, je suis d'accord que « ce n'est pas gagné ». En revanche, si on précise bien le fait qu'il s'agit d'une pathologie bénigne avec des doses efficaces qui ne sont pas clairement établies... Les doses efficaces sont autour de 300 mg et 400 mg ; on est vraiment dans des zones où le risque est présent. Je ne suis donc pas convaincu qu'on mette en balance quelque chose de merveilleux et sans aucun effet indésirable aux doses utilisées versus d'autres molécules qui seraient dramatiquement iatrogènes.

**M. BERGMANN :** Je suis étonné par le fait qu'il y a des données d'efficacité. Personnellement, je n'en ai jamais prescrit de ma vie. Beaucoup de mes patients avaient des crampes ; je n'ai rien dit, évitant le problème. Je ne pensais pas qu'on nous montrerait des données, dont une étude Cochrane qui a sûrement suivi la méthodologie Cochrane. « Il y a quand même quelque chose ». Si on compare la situation à ce qu'on a décidé pour les médicaments comme le Fonzylane ou le Vastarel, la preuve de l'efficacité symptomatique me paraît assez bien établie. En ce qui concerne l'absence ou la difficulté d'alternative, je veux bien donner 2 mg de Diazépam ; on sait très bien qu'au bout de huit jours, l'accoutumance au Diazépam fait que « si on veut la même chose, il faut en donner cinq et au bout de vingt jours, il faut en donner dix » ; ce schéma est inévitable avec les benzodiazépines.

Nous retombons sur notre dilemme habituel du rapport bénéfice/risque. Je pense que le bénéfice est établi sur un symptôme, comme un antalgique ou un anti-inflammatoire qui donne par ailleurs un certain nombre d'effets indésirables allergiques, cutanés ou autres. Nous retombons sur une évaluation du risque qui est le « gruyère actuel » d'une pharmacovigilance sur un médicament qui est plus vieux que nous. Il y a un événement grave par mois pour 500 000 utilisateurs. Cela est sûrement beaucoup moins que les AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens), cependant cela est sûrement sous-notifié. « On est mal ». Encore une fois, je suis étonné de l'efficacité clinique des études ; efficacité qui semble être perçue par les prescripteurs.

Que fait-on si on retire ce médicament ? En tout cas, en termes de niveau scientifique du dossier d'évaluation du rapport bénéfice/risque, on est beaucoup moins à l'aise, aujourd'hui, qu'on ne l'a été avec le Vastarel, par exemple.

**M. LIEVRE :** Pour répondre à M. BAKCHINE, en ce qui concerne la fréquence des crampes idiopathiques : quelle est la proportion de malades que les généralistes envoient en neurologie ? Je pense que ce que voit le neurologue est très différent de la réalité quotidienne du généraliste. Je ne pense pas que beaucoup de patients soient référés à un neurologue.

**M. DOUCET :** Je reviens au problème de l'alternative, notamment chez les personnes âgées. Le débat rejoint le débat qu'on avait eu au sujet des anti-arthrosiques ; on avait dit que le dossier n'était pas solide, mais que, si on ne les retirait pas, on éviterait de prescrire des AINS. Je suis d'accord que de nombreuses personnes âgées prennent de l'Hexaquine sans que l'on sache véritablement comment elles en prennent ou si elles en ont véritablement besoin. Si l'alternative est de prescrire une benzodiazépine, même à petites doses, comme ces personnes ont déjà le Stilnox et l'Exomil, elles vont avoir, en même temps, le Valium, le Stilnox et le Lexomil. Dans ce cas, même si je ne suis pas convaincu que ce soit efficace, je crains que l'alternative soit les benzodiazépines ; et dans le climat actuel, j'ai très peur.

**M. MARZIN :** L'alternative sera une autre quinine puisqu'il y en a d'autres. Ce sera le Quinimax ou d'autres quinines.

**M. CLAUDE :** Je vais rapidement vous parler d'un milieu que vous ne connaissez sûrement pas, mais cela ne saurait tarder. Il s'agit du milieu des sportifs âgés. Il existe des clubs de sportifs âgés (dont je fais partie). Je peux vous dire que, dans cette population, les crampes, « c'est tous les jours ». Que font les entraîneurs, soigneurs qui connaissent très bien les gens de plus de 65 ans qui veulent absolument continuer à faire du sport ? Ils les font « boire à tout va, de la flotte, de la flotte, de la flotte ». Ils leur conseillent des compléments alimentaires riches en magnésium et autres. En général, cela suffit et quand cela ne suffit pas, ils disent : « Débrouillez-vous avec votre pharmacien pour prendre un valium 5 ; vous serez tranquille avec cela ». Voilà comment cela se passe dans la vraie vie.

**M. BAKCHINE :** Je voulais faire une très courte remarque. On verra quelle est la décision du groupe. Cependant, je pense que, si on se dirige vers le maintien de ce produit, il serait très souhaitable, compte tenu des données que nous avons, que l'AFSSAPS nous fournisse une analyse des résultats chez les patients âgés, c'est-à-dire la population cible. Les deux études pour lesquelles on a les âges moyens montrent, pour la première, des âges moyens de 49 ans et 47 ans sur des groupes de 47 et 51 patients, et la deuxième, 54 ans et 47 ans sur des groupes à peine plus nombreux. Cela veut dire que nous n'avons pas les renseignements d'efficacité chez les patients âgés.

**M. LIARD :** Je voudrais simplement connaître la provenance de ces chiffres qui indiqueraient que cela est prescrit chez les personnes âgées. Où sont les données qui permettent d'affirmer cela ? Je ne les ai pas vues, on ne me les a pas présentées. En ce qui me concerne, je le prescris aussi chez des patients jeunes et je ne voudrais pas qu'on prenne des décisions hâtives sur des aprioris. Je n'ai pas ces données.

**M. BAKCHINE :** Il s'agit des chiffres de prévalence et d'incidence des phénomènes de crampes idiopathiques qui sont beaucoup plus fréquentes chez les personnes âgées.

**M. LIARD :** L'indication n'est pas « personnes âgées ».

**M. BAKCHINE :** Statistiquement, les personnes âgées en ont le plus.

**M. LIARD :** « C'est comme le Duc de Bordeaux : c'est parce que c'est prescrit comme ça, qu'on suppose que c'est prescrit comme ça, qu'on suppose que... » Si c'est prescrit chez les personnes âgées, ces données devraient être disponibles. Si on présente des données de pharmacovigilance, je voudrais qu'on nous les présente par rapport au nombre de boîtes prescrites et qu'on nous indique la population traitée et les effets indésirables. On a une efficacité qui me semble assez correctement établie, je voudrais qu'on ait, au moins, une bonne évaluation du risque.

**M. VITTECOQ :** Si vous en sont d'accord, je propose que l'on fasse un sursis à statuer pour la simple raison que ce dossier a été transmis par mail, il y a trois jours ; il faudrait que vous puissiez le revoir. Je pense qu'il est nécessaire que ce dossier passe dans un autre groupe de travail. Cela a été vu dans le groupe rhumatologie, il faut trouver le groupe où l'on a des médecins généralistes ; je ne sais pas lequel. Cela me paraît important. Je pense qu'il faut qu'on approfondisse la question des patients qui consomment de l'Hexaquine.

J'ai compris du débat que nous sommes tous à peu près d'accord pour dire qu'il ne s'agit pas d'un placebo ; je pense que le biais du canal sodique est certainement une explication. Si on se dirige vers un retrait d'AMM, nous devons nous préoccuper des reports de prescription et anticiper le problème.

Je comprends qu'il s'agit d'une confrontation des mondes ; c'est-à-dire que le médecin généraliste dit que le rhumatologue et le neurologue ne voient pas les mêmes malades. Il est tout à fait étonnant qu'en France, 500 000 personnes reçoivent ce médicament (c'est choquant) et que l'on soit dans une problématique franco-française ; il faut donc l'expliquer. Peut-être, y a-t-il une crampe spécifique du citoyen français qui justifie 500 000 traitements.

**M. OUSTRIN :** Quelles sont les indications de ces spécialités en Angleterre et en Allemagne ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** On a envoyé une information non urgente. On est en train de collecter ces données. On n'a pas encore tous les résultats.

Je voudrais répondre à M. LIARD sur l'évaluation du risque. Je vous remercie de votre commentaire. Le RCP repose sur une enquête de pharmacovigilance qui a certainement été validée en commission d'AMM en 1997. L'évaluation du risque, qui se trouve dans le RCP, a été validée par cette commission.

En ce qui concerne les effets indésirables inattendus que l'on a pu observer lors de cette dernière enquête, dans 90 % des cas, il s'agit de personnes âgées de plus de 65 ans. Par exemple, pour les cas d'hépatite, Le patient le plus âgé avait 86 ans ; il n'y a qu'un seul patient âgé de 44 ans, les autres sont tous âgés de plus de 65 ans. Il en est de même pour les réactions allergiques ; ils ont tous plus de 60 ans.

Enfin, en ce qui concerne le nombre de boîtes vendues, cette donnée est dans le document qui vous a été envoyé. Nous avons cinq millions de boîtes vendues pour l'Hexaquine dans la forme « comprimé » et 20 000 boîtes pour la forme « suppositoire ».

**M. MARZIN :** Il faut qu'on ait les mêmes informations pour Okimus, qui a la même indication et la même posologie, parce qu'il s'agit du même produit « à l'aubépine près ». Il faut donc que ces deux produits soient traités de la même façon.

**M. VITTECOQ :** Il faudrait connaître l'échantillonnage dans la population des gens qui reçoivent cela. Qui sont-ils réellement ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Ces produits ont été retirés aux Etats-Unis. En l'occurrence, ils étaient vendus sans prescription. Il n'y a pas eu de problème d'arrêt. Cependant, il est vrai qu'en France, ces produits sont sur liste 1.

**M. VITTECOQ :** Cela peut attendre. On fait un sursis à statuer. Je pense qu'il faut que ce dossier passe par une vision des généralistes.

**Mme BONGRAND :** Il faudrait avoir des précisions sur les durées de traitement.

**M. BAKCHINE :** Dans la mesure où le produit est en liste 1, toutes ces données sont accessibles, ne serait-ce que sur l'EGB. Une interrogation de l'EGB donnera les âges ainsi que les durées de traitement et le renouvellement. Cette information existe de manière très précise.

**M. VITTECOQ :** C'est pour cela qu'on revoit le dossier. Il n'est pas urgent de statuer maintenant. Etes-vous d'accord ?

**M. LIEVRE :** On peut justement avoir les effets indésirables en fonction des classes d'âges et des durées de traitement. C'est sur cela qu'il faut se prononcer. Cependant, je pense également que le dossier de pharmacovigilance est assez solide.

**Evaluateur de l'Afssaps :** On est bien forcé d'être d'accord. Je regrette quand même la mise en cause des données de pharmacovigilance qui viennent d'être présentées.

**M. VITTECOQ :** Le problème est que le dossier n'a pas été transmis. M. LIARD le découvre.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Le dossier a été transmis, il y a trois jours ; on s'en excuse. On a une actualité très lourde, on fait notre maximum. On va se donner les moyens, la prochaine fois, de réexaminer la totalité du dossier dans des conditions sereines. Je regrette quand même que l'on mette ainsi en cause les données présentées. On a essayé de faire un travail de qualité. On l'a fait dans des conditions difficiles. On a attiré votre attention sur le fait que la FDA avait retiré ce produit, que la France était le seul pays à le commercialiser et que par ailleurs, deux autres pays commercialisaient la quinine, mais pas sous les formes examinées ici. Un certain nombre d'effets indésirables graves vous ont été présentés ; ce médicament attire notre attention. On va se donner les moyens de mieux le documenter pour une prochaine commission.

**M. RICHE :** Je pense que le problème des reports est un faux problème. Les reports sont du ressort de l'éducation médicale. On ne peut bien sûr pas complètement l'occulter, mais lorsqu'on a un produit qui présente un bénéfice/risque négatif, le conserver avec le simple argument du risque de report n'est pas acceptable. Je crois qu'il faut le considérer produit par produit et également réfléchir à l'information pour éviter cela. Il ne s'agit pas d'un argument pour maintenir sur le marché un produit qui, à mon avis, n'a pas d'intérêt.

**M. VITTECOQ :** Je crois que nous sommes tous d'accord. Si la quinine devait disparaître aujourd'hui, je l'aurais voté sans problème. Cependant, le report de prescription me préoccupe. Le problème est que le report semble se faire sur les benzodiazépines. Nous avons donc un travail à faire pour éviter que ce soit le cas. Il faut donc y réfléchir. Le dossier n'est pas mûr ; on peut le revoir à la prochaine commission. Je pense qu'il est important que ce soit vu par un groupe de généralistes, parce qu'il faut éviter d'avoir des mondes qui se confrontent ; il ne s'agit pas des mêmes malades, même s'il s'agit du même problème de crampe. Il faut donc que l'on trouve un consensus entre le rhumatologue, le neurologue et le généraliste.

**M. RICHE :** Je pense effectivement qu'il y a besoin d'un petit complément et je pense que cela viendra. Nous l'avons fait pour l'urologie dans la furantoïne. Il faut regarder en fonction des personnes les plus exposées et des populations. Cela viendra avec les nouvelles méthodes de travail en collaboration avec des organismes qui ont ces données. Dans l'absolu, nous avons déjà un travail suffisamment bien présenté par l'unité de pharmacovigilance. Cependant, je pense qu'on pourra faire ce complément assez rapidement, mais cela ne changera pas la face du problème.

**M. VITTECOQ :** Personne n'a remis cela en question. Préparez-vous au prochain débat. A mon avis, le prochain débat ne concernera pas les trois hypothèses : on le garde sur le marché ; on le restreint avec ce

qui a été dit ; ou on le suspend. Lorsque l'on a un médicament avec 500 000 prescriptions, on le garde ou on s'en sépare ; il n'y a pas de milieu. Je ne vois pas comment on pourrait gérer cela.

Donc on est d'accord sur le sursis à statuer. Ce dossier reviendra, si ce n'est pas avant l'été, juste après l'été.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Au sujet de cette décision de sursis à statuer, que désirez-vous savoir ? L'utilisation par les médecins généralistes ? La typologie des patients ?

**M. VITTECOQ** : Il s'agit essentiellement de la typologie des patients pour « tordre le cou » à l'hypothèse « le neurologue ou le rhumatologue ne voit pas les bons malades ». Qui sont les patients qui consomment de la quinine ? Il serait intéressant d'avoir les durées d'exposition. Il faudrait préparer ce que l'on va mentionner dans la recommandation pour les patients qui arrêtent la quinine ; il faudra clairement dire si on garde l'hypothèse des benzodiazépines. A mon avis, il s'agit là du vrai problème.

**M. LIEVRE** : Il faudrait déterminer le niveau de preuve pour l'efficacité. Il faut rechercher les réponses dans les détails de cette méta-analyse Cochrane, qui, en général, est très détaillée.

**M. VITTECOQ** : S'il ressort de l'analyse de consommation en France que les consommateurs sont des patients de plus de 70 ans, M. BAKCHINE aura eu raison : les études et la méta-analyse ne concernaient pas les mêmes malades. Si les études n'incluent que des patients ayant moins de 70 ans, « cela ne colle pas du tout », c'est de la prescription hors AMM.

**M. TRINH-DUC** : Le laboratoire a-t-il réellement réalisé l'étude ou en a-t-il seulement l'intention ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le laboratoire nous a proposé un protocole d'étude au moment où nous étions en train d'examiner les données. L'étude n'a donc pas démarré ; nous avons un protocole. Cette étude se fait dans le cadre des affections neurologiques et non dans le cadre des sujets âgés et des crampes essentielles.

**M. VITTECOQ** : Quand ce dossier reviendra, on aura besoin de savoir ce qui se passe au Royaume-Uni et en Allemagne. Quel est leur relevé d'indication exact ? Quel est leur marché ? Comment cela fonctionne chez eux ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : L'indication est dans les crampes, en tout cas.

**M. MARZIN** : Il faudrait poser les mêmes questions à Biocodex.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Nous avons le dossier des trois laboratoires.

**M. MARZIN** : Mais là, on n'en a qu'un.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Non, on a les trois dossiers.

**M. DOUCET** : Il sera intéressant, pour la prochaine fois, de savoir si d'autres molécules ont été évaluées de façon « bonne et prospective » sur les crampes, indépendamment de ces produits. Je n'ai pas l'impression qu'il y en ait beaucoup.

**Evaluateur de l'Afssaps** : En effet, seule la quinine a été évaluée avec des études de classe 1. Des études de classe 2 ont été menées sur la vitamine B et les anticalciques ; cependant, l'évidence est faible et les études sont peu nombreuses.

**M. DOUCET** : Et les benzodiazépines ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Pas les benzodiazépines. C'est pour cela que je suis surprise de vos commentaires.

**M. CLAUDE** : Bien que cela soit différent, une benzodiazépine a l'indication « myorelaxant » ; il s'agit du Tétrazépam.

**M. VITTECOQ** : C'est aussi l'intérêt que cela passe dans un groupe comprenant des médecins généralistes. Le groupe rhumatologie et le groupe neurologie ont dit qu'on pouvait s'en séparer ; ils ne comprennent pas pourquoi ce produit est prescrit. Il appartient à ceux qui « prescrivent » de nous dire ce qu'ils vont faire si le produit est retiré.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Dans le groupe neurologie, il y a normalement un médecin généraliste qui n'était pas présent ce jour-là. On en parlera peut-être au groupe référent des médecins généralistes.

**M. VITTECOQ** : On a, dans cette commission d'AMM, deux généralistes. Je fais le constat que ceux-ci ont plutôt défendu la quinine ; ils sont cependant prêts à admettre qu'elle puisse disparaître, du moins M. REVEILLAUD, M. LIARD, un peu moins. Le problème est donc le choix des experts.

**Mme BONGRAND** : Voilà.

**M. VITTECOQ** : En tout cas, nous avons ici deux généralistes. Il peut être mieux d'en avoir plus de deux, afin de tester leur réaction.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Nous discutons aujourd'hui du rapport bénéfice/risque. Le bénéfice existe en effet dans les crampes. Après, il faut le mettre en rapport avec les données de pharmacovigilance que nous avons eues.

**M. VITTECOQ** : Nous tombons sur un conflit d'intérêts intellectuel. Le milieu hospitalo-universitaire neuro-rhumatologique dit « non » ; le milieu de la médecine au quotidien est plutôt favorable. Il va falloir que l'on trouve une solution ; il n'est pas question « d'enfoncer » l'un par rapport à l'autre.

**M. MASSON** : Je voudrais apporter une précision. Dans le groupe rhumatologie, nous n'avons pas dit « non ». Je suis troublé par le fait que, dans notre médecine basée sur les preuves, on veuille remplacer un médicament par un autre qui n'a pas été testé dans l'indication « crampes essentielles » et je trouve cela scandaleux.

**M. LIEVRE** : Peut-on savoir pourquoi le produit a été arrêté aux Etats-Unis ? Y a-t-il eu une décision de la FDA ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui. Justement, il y a eu des événements graves.

**M. GARDETTE** : Aux Etats-Unis, le produit était effectivement en OTC (*Over The Counter*) et il y a eu un nombre important de décès.

**M. LIEVRE** : A quelle dose ?

**M. REVEILLAUD** : Il faut faire un interrogatoire ; Il faut le prescrire. Il ne faut surtout pas le laisser en OTC. Quand on fait un interrogatoire sérieux, on prescrit.

**M. LIEVRE** : Je pense que si on veut statuer de façon correcte, il faut qu'on ait les données à la base de la décision de la FDA. Beaucoup de malades ont peut-être été exposés aux Etats-Unis.

**M. VITTECOQ** : Cependant, le chiffre de 500 000 patients traités en France avec la quinine interpelle.

C'est donc un sursis à statuer.

Nous passons à la lidocaïne.

▪ **Réévaluation du bénéfice-risque des médicaments à base de lidocaïne et adrénaline au 1/100 000**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il s'agit, en fait, d'une association de lidocaïne et d'adrénaline. Nous avons eu, en mars 2011, des signalements de surdosages d'adrénaline consécutifs à l'utilisation des spécialités lidocaïne/adrénaline Aguetant ; ces spécialités ayant été utilisées à la place des spécialités xylocaïne/adrénaline d'un autre laboratoire, pensant qu'il s'agissait de spécialités génériques. Ces spécialités ont en effet la même quantité de lidocaïne, mais ont une concentration double en adrénaline.

Nous avons fait une information aux pharmaciens, en avril 2011, pour leur expliquer les différences de concentration de ces deux produits. Nous avons demandé au laboratoire Aguetant de nous donner un dossier pour évaluer le bénéfice/risque de cette spécialité avec concentration en adrénaline à 1/100 000 par rapport à l'autre produit qui a une concentration de 1/200 000.

Ce dossier est passé au groupe de travail du 16 juin 2011. Le groupe de travail a considéré que le rapport bénéfice/risque des spécialités lidocaïne/adrénaline Aguetant était défavorable dans les indications autorisées ; sachant que les recommandations actuelles pour la pratique clinique de la Société française d'anesthésie et de réanimation sont de ne pas dépasser une concentration supérieure à 1/200 000 d'adrénaline pour les solutions de lidocaïne, en raison du risque de vasoconstriction liée à l'adjonction de l'adrénaline et aux effets hémodynamiques généraux liés à la résorption de l'adrénaline.

Par ailleurs, en termes d'efficacité, le bénéfice additionnel de l'ajout d'adrénaline à la concentration de 1/100 000 n'est pas démontré. En termes de sécurité, il existe un risque potentiel plus important de cette solution à 1/100 000. En pratique, des dilutions sont évidemment effectuées ; ce ne sont cependant pas des pratiques que l'on peut recommander au regard de la stérilité des actes d'anesthésie.

Nous proposons à la commission d'AMM de suspendre ce produit et de retirer l'AMM.

Ma collègue de la qualité a également des remarques sur l'instabilité et la qualité pharmaceutique de ce produit.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Nous avons repris le dossier initialement soumis par Aguettant. Nous avons constaté que les données de stabilité étaient assez alarmantes dans le sens où, à six mois, on observe déjà une importante dégradation de l'adrénaline et, de façon paradoxale, une augmentation de la lidocaïne.

Il faut savoir que l'adrénaline est connue pour être très sensible à l'oxydation. A cet effet, ils mettent du métabisulfite de sodium qui est supposé protéger l'adrénaline. Nous l'avons comparé au princeps ; le princeps contient aussi du métabisulfite de sodium. Néanmoins, la fabrication du princeps, que j'ai personnellement inspectée, est beaucoup plus orientée sur la protection contre l'oxydation puisqu'on le fabrique sous un tunnel d'azotage complet ; ce qui protège extrêmement bien l'adrénaline lors de la fabrication. Ce n'est pas le cas chez Aguettant. Le métabisulfite de sodium, même s'il protège l'adrénaline, n'est pas suffisant pour empêcher toute forme d'oxydation.

L'autre problème est que, dans les spécialités du laboratoire Aguettant, nous avons constaté la présence de parahydroxybenzoates de méthyle que le laboratoire justifie par le fait qu'il s'agit d'un multidose ; ce qui est vrai. Néanmoins, au regard de la controverse sur les parahydroxybenzoates, nous n'avons pas beaucoup de spécialités injectables contenant des parahydroxybenzoates.

On a fait « pas mal de nettoyage » vis-à-vis des multidoses. La multidose n'est plus tellement courante. Nous préférons ne pas mettre de parahydroxybenzoates dans le peu de multidoses qui nous restent.

Au vu de la composition de la spécialité Aguettant, ainsi que des données de stabilité, nous ne pouvons pas garantir la qualité de cette spécialité et nous pourrions recommander une révision de ce dossier avec, peut-être, une reformulation en fonction de données de stabilité plus récentes qui nous permettent de nous assurer de la stabilité du produit pendant sa durée de conservation.

**M. VITTECOQ** : En l'état, cela veut-il dire qu'il s'agit d'un retrait de l'AMM ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui, peut-être à effet légèrement différé, afin de s'assurer qu'il y ait des stocks suffisants de l'autre produit.

**M. BERGMANN** : Quel est l'autre produit ? Quelles sont les alternatives au 1/200 000 ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est exactement le même produit. C'est de la xylocaïne avec de l'adrénaline dosée à 1/200 000.

**M. BERGMANN** : Etes-vous sûre que ce produit est disponible ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui, nous avons rencontré le laboratoire.

**M. BERGMANN** : S'agit-il d'Astrazeneca ? Nous avons eu un problème. J'ai été saisi, au niveau de la COMEDIMS (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) de l'AP (Assistance Publique), par le fait qu'Astrazeneca avait arrêté la commercialisation du 1/200 000 et c'est à cause de cela, que l'on est passé, la main forcée, au 1/100 000 et que les anesthésistes de l'AP se sont plaints.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il y a eu une erreur d'évaluation dans le fait qu'il s'agissait de produits identiques ; ce qui n'est pas le cas. Nous avons rencontré le laboratoire Astrazeneca qui produit toujours ce produit ; en fait, les marchés hospitaliers n'ont pas fait la différence entre les deux produits. Cependant, il n'y a pas d'arrêt. Nous avons rencontré le laboratoire, nous sommes en relation avec lui.

**M. BERGMANN** : Cela est-il certain ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui.

**M. BERGMANN** : C'est le modèle d'une erreur de communication. Elle n'est peut-être pas liée à l'AFSSAPS, mais à la COMEDIMS de l'AP – je suis prêt à l'assumer – parce qu'on a effectivement fait ce changement sans suffisamment informer et le public a cru à l'équivalence dose à dose qui n'existait pas ; il y a eu des erreurs. En tout cas, dans la chaîne de l'information jusqu'aux prescripteurs, il y a eu erreur ; je suis prêt à dire que la COMEDIMS de l'AP a fait cette erreur. Quand je m'en suis inquiété, parce que les anesthésistes « me sont tombés dessus », je me suis tourné vers la COMEDIMS qui m'a indiqué ne plus avoir le choix puisqu'Astrazeneca avait retiré le dosage à 1/200 000.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le laboratoire concurrent tenait en effet ces propos, mais cela était faux.

**M. LIEVRE** : Je voudrais connaître l'état des recommandations des sociétés d'anesthésie. Finalement, l'utilisation est très ancienne : il s'agissait d'augmenter la durée d'action de la xylocaïne en provoquant une vasoconstriction locale. Or, il existe d'autres anesthésiques locaux ayant des durées d'effet beaucoup plus longues que la xylocaïne, qui sont, par exemple, utilisés en art dentaire. A ma connaissance, on utilise très rarement la xylocaïne adrénalinée ; on utilise en fait des anesthésiques locaux qui ont des durées d'action beaucoup plus longues. Quel est l'état des recommandations ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Les produits sont toujours utilisés justement pour l'intérêt de l'adrénaline qui permet la persistance locale de la lidocaïne, en particulier dans une infiltration tissulaire.

**M. LIEVRE** : Je suis d'accord. Il s'agit là de l'argument publicitaire ; c'est la raison historique de son utilisation. En pratique, les recommandations des sociétés d'anesthésie préconisent-elles toujours l'utilisation de lidocaïne adrénalinée ? Existe-t-il d'autres produits pouvant être utilisés à la place ? A-t-on les mêmes durées d'effet avec d'autres produits, par exemple, Bupivacaïne ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je n'ai pas les recommandations de la Société française d'anesthésie sous la main, mais ces produits sont toujours utilisés.

**M. TRINH-DUC** : En ce qui concerne la xylocaïne adrénalinée, la SFAR (Société Française d'Anesthésie Réanimation) a fait des recommandations pour la prise en charge du bon usage de ce type de produit. L'indication préférentielle est quand même la petite suture que l'on peut faire dans l'urgence. Il est très clairement précisé que cela ne doit pas être fait, par exemple, pour les sutures de doigt ou d'oreille, puisque la présence d'adrénaline peut entraîner des nécroses. L'intérêt de ce produit par rapport à d'autres produits comme à la Naropéine (utilisée pour faire un bloc tronculaire) est qu'il a un effet beaucoup plus rapide, ce qui est donc beaucoup plus intéressant. Si on utilisait la Naropéine pour des sutures simples (ce n'est bien évidemment pas l'indication), l'effet arrive au bout de 20 minutes et cela n'a aucun intérêt. Ce produit est donc recommandé surtout pour des anesthésies locales par infiltration... muqueuse.

**M. VITTECOQ** : Si on est sûr de la question de M. BERGMANN, à laquelle vous avez apporté un éclaircissement, la question qu'on pose à la commission d'AMM est : peut-on se passer cette formule adrénalinée au 1 / 100 000 ?

Y a-t-il des oppositions à la proposition ? Des abstentions ?

La question est le retrait de la forme adrénalinée au 1 / 100 000 du laboratoire Aguetant.

*Vote : Avis favorable*

#### ▪ **Autorisation de mise sur le marché d'un gaz médical**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Entonox 170 bar est un mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène des laboratoires Linde Healthcare. Ce mélange est indiqué comme analgésique lors de l'aide médicale d'urgence, pour l'analgésie des actes douloureux de courte durée, pour la sédation en soins dentaires et en obstétrique en milieu hospitalier.

La demande de Linde Healthcare s'inscrit dans le contexte où ce laboratoire dispose déjà d'une AMM pour l'Entonox 135 bar. La différence de pression correspond à une différence de pression dans la bouteille au moment du stockage. Lors de l'utilisation, il s'agit du même produit, utilisé dans les mêmes conditions et pour les mêmes indications.

Le développement de mélanges à pression plus élevée répond à la nécessité de stocker de plus grandes quantités de gaz à capacité de récipient égale. L'évolution pour ces mélanges est donc d'aller vers des pressions plus élevées afin d'améliorer l'autonomie et faciliter la logistique.

Actuellement, Kalinox à 170 bar d'Air Liquide Santé est disponible. La commission d'AMM du 12 mai dernier s'est prononcée favorablement pour l'Antasol 180 bar des laboratoires Sol France qui venait en sus de l'Antasol 135 bar. Il existe également l'Oxynox 135 bar des laboratoires Air Products.

L'intention de Linde Healthcare est de substituer l'Entonox 135 bar par l'Entonox 170 bar. Cela conduira également à diminuer le nombre de présentations, puisque seule subsisterait la présentation avec manodétendeur intégré qui facilite les modalités d'utilisation pour des bouteilles de 2 l, 5 l et 15 l. De ce fait, les bouteilles de 2 l et 5 l seraient éligibles à la sortie de réserve hospitalière. Tout le contexte de sortie de réserve a donc fait l'objet d'une présentation et d'une discussion à la commission d'AMM du 12 mai.

En l'état actuel du dossier, au plan de la qualité pharmaceutique, une mesure d'instruction a été émise, puisque quelques points posent des problèmes, notamment, concernant la justification de la pression au regard du volume de gaz revendiqué. En termes de développement pharmaceutique, cela n'est pas démontré, sachant qu'il s'agit de deux gaz aux propriétés physiques très différentes qui ont des difficultés à se mélanger. Il est donc important de bien établir ces relations et de s'assurer de l'homogénéité du mélange et de la pression finale obtenue, ne serait-ce que pour que l'utilisateur sache quelle quantité il acquiert.

Le produit intermédiaire de fabrication utilisé pour conditionner les bouteilles de 2 l n'est pas suffisamment décrit, notamment l'aspect des bouteilles de 50 l afin de s'assurer de tout risque de confusion avec d'autres mélanges de gaz chez le fabricant. Enfin, il manque certaines informations concernant les deux références de robinet avec manodétendeur intégré ; sachant qu'en ce qui concerne le mélange à pression de 135 bar, le laboratoire a retenu deux références au lieu d'une, afin d'avoir plus de souplesse en cas de dysfonctionnement sur l'une de ces deux références.

A ce stade, il s'agit plus d'un manque de documentation que d'un réel problème de fond sur la qualité du produit.

**M. VITTECOQ** : Tout le monde est d'accord pour qu'il y ait une mesure d'instruction ? Pas de commentaire ? Je vous remercie, Jean-François.

*Vote : Avis favorable pour une mesure d'instruction.*

**M. VITTECOQ** : On passe au groupe anti-infectieux en attendant. L'Ercéfuryl.

- **Modification d'AMM de médicaments anti-infectieux**

**M. BIGARD** : Nous avons vu cela, en juillet 2010. Il s'agissait de modifications de RCP dans le cadre d'une PSUR (*Periodic Safety Update Report*). Ces modifications sont listées. Le groupe a émis un avis favorable, sachant que l'Ercéfuryl 200 mg servait de modèle pour toutes les autres présentations de nifuroxazide de Sanofi. Il n'y a rien de particulier.

**M. VITTECOQ** : S'il n'y a pas de commentaire, on va dire que c'est approuvé. Nous passons à la cardiologie.

*Vote : Avis favorable.*

- **Autorisation de mise sur le marché et modifications d'AMM de médicaments de cardiologie et thrombose**

**M. LIEVRE** : Nous avons d'abord deux IEC (Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion), le Moexipril et le Périndopril. C'est un sujet pratiquement administratif. Il s'agit de l'implémentation des décisions de la *Pharmacovigilance Working Party* concernant l'utilisation en cas de grossesse. Cela a déjà été implémenté sur d'autres IEC. Il n'y a pas grand-chose à dire à ce sujet, si ce n'est des erreurs de date dans les relevés d'avis, puisque l'on voit, pages 258 et 263, « commission d'AMM du 9 juin » ; il y a donc une petite correction à apporter à ces deux relevés d'avis.

En ce qui concerne la Phényléphrine Renaudin, je rappelle que la phényléphrine est un alpha 1 agoniste utilisé comme vasoconstricteur. Il s'agit d'une nouvelle présentation qui représente un progrès parce qu'elle ne requiert pas d'être diluée avant utilisation ; ce qui permet donc d'éviter d'éventuelles erreurs avec ce produit dont les indications sont le traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale ou loco-régionale ou rachidienne péridurale en obstétrique et, d'une manière générale, le traitement préventif de l'hypotension dans les mêmes circonstances. Il n'y a donc aucun problème puisqu'il s'agit d'une amélioration.

En ce qui concerne le Valsartan, c'est purement administratif puisqu'il s'agit du retrait du RCP et de la notice des mentions relatives à une indication brevetée.

Pour finir, on revient sur les agonistes adrénergiques, puisqu'il s'agit de Noradrénaline Renaudin. Cela concerne également une extension de gamme, ainsi qu'une amélioration dans la mesure où cette préparation ne requiert pas de dilution. Cependant, nous avons émis une mesure d'instruction, parce que la présentation est faite sous forme de flacon. Or, actuellement, l'administration de ce produit est faite au pousse-seringue (la seringue électrique), et dans ces conditions, on demande à la firme de mettre sur le marché une seringue pré-remplie, plutôt qu'un flacon à ponctionner, ce qui permettrait de limiter les risques d'erreurs de toutes sortes.

▪ **Modification d'AMM de médicaments anti-infectieux**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je vais vous présenter un dossier qui porte sur une demande de modification d'un RCP pour un vaccin monovalent inactivé virosomal contre l'hépatite A. Ce vaccin est actuellement non commercialisé en France, mais a son AMM depuis janvier 2003.

Les modifications du RCP portent sur les rubriques 4.2 et 5.1 et concernent l'estimation de la durée de l'efficacité protectrice des anticorps après deux injections de dose vaccinale. Le laboratoire revendique cette modification sur la base d'une modélisation mathématique couplée à un dosage en temps réel des anticorps sur un suivi à long terme d'une petite cohorte de patients. Il estime que la durée protectrice des anticorps anti-hépatite A serait au minimum de 30 ans.

Néanmoins, lors de l'examen du dossier en groupe de travail infectieux, une mesure d'instruction a été demandée du fait de réserves émises sur le modèle mathématique fourni par le laboratoire, en ce qui concerne la démarche d'extrapolation. Ce modèle ne permet pas de prédire avec certitude ce que l'on pourrait observer 30 ans après vaccination. Ce modèle ne modélise qu'une fraction des données et ne prend pas en compte la cinétique bi-exponentielle de décroissance des anticorps dans le temps.

Le groupe de travail souhaite que le modèle soit plus adapté et plus rigoureux afin d'être plus fiable sur cette estimation à long terme. Par ailleurs, en ce qui concerne les corrélations faites au niveau des dosages des anticorps, le coefficient de corrélation pour comparer les 2 méthodes de dosage est faible et ne semble donc pas adéquat pour revendiquer cette demande de modification. Les effectifs des populations étudiées sont faibles ; d'ailleurs, on ne sait pas si cette population est représentative de la population générale. Enfin, pour valider le modèle, il faudrait pouvoir avoir un suivi des patients et effectuer des dosages des taux d'anticorps à 20 ans ou 30 ans de recul afin de savoir si le modèle proposé, tel qu'il est conçu et avec les limites qui ont été mises en évidence, est compatible et permet de valider cette estimation de la durée de protection des anticorps, après un schéma de primo-immunisation totale ; c'est-à-dire deux injections vaccinales (une injection initiale et une injection de rappel 6 à 12 mois plus tard, voire 36 mois à 5 ans en fonction des vaccins).

Un certain nombre de questions seront adressées à la firme. Le groupe de travail réétudiera le dossier sur la base des réponses émises par la firme.

**M. VITTECOQ** : Cela me paraît raisonnable. En fait, nous aurons la vraie réponse dans 30 ans.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il est établi que l'immunogénicité contre l'hépatite A est robuste et que, probablement, après les deux doses de primo-immunisation, il n'est pas nécessaire de faire de rappel supplémentaire.

**Mme BONGRAND** : L'AMM avait été donnée le 21 janvier 2003. Il n'a jamais été commercialisé. N'y a-t-il pas une limite dans le temps ? Il me semble qu'on en avait parlé.

**M. GARDETTE** : Oui, mais cela n'est applicable qu'à partir de 2008. Il n'y a pas d'effet rétroactif.

**M. VITTECOQ** : Nous passons à la Fucidine.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il s'agit d'une simple modification du RCP et de la notice. Il s'agit d'un avis favorable à l'ajout de troubles musculo-squelettiques en 4.8 et de l'interaction avec les statines en 4.3, 4.4 et 4.5.

**M. REVEILLAUD** : Je voudrais qu'on m'explique ce qui est indiqué en page 73. Je suis tout à fait d'accord avec le CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) d'Angers qui a notifié cette rhabdomyolyse avec une issue fatale. Je ne comprends pas, 4.3, 4.4 et 4.5, « Le traitement concomitant avec les statines est contre-indiqué pour une durée de traitement comprise entre un et dix jours et devient déconseillé si le traitement est au-delà de dix jours ». J'ai bien envie de conseiller la Fucidine et les statines 11 jours.

**M. DOUCET** : Pas les dix premiers jours.

**M. REVEILLAUD** : C'est contre-indiqué les dix premiers jours et c'est déconseillé au-delà de dix jours.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le groupe interaction a fait cette...

**M. REVEILLAUD** : Ce n'est pas très logique.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Ce n'est pas très logique.

**M. CLAUDE** : On peut le prescrire dès le onzième jour.

**M. REVEILLAUD** : Voilà. Il faudrait donc que ce soit éclairci dans le 4.3, 4.4 et 4.5, page 73. Les associations sont contre-indiquées en cas de traitement d'une durée allant de un à dix jours et deviennent, tout d'un coup, déconseillées dans la même association au-delà de dix jours. Ce n'est pas clair.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je demanderai au groupe interaction.

**M. VITTECOQ** : C'est un sursis à statuer, non ?

**M. GARDETTE** : Oui, si cela repasse en groupe de travail.

**M. VITTECOQ** : Cela passe en groupe interaction. Il est vrai que la question posée est pertinente.

**M. REVEILLAUD** : Il y a aussi le côté médicolégal, s'il arrive quelque chose entre J1 et J10 et au-delà de J10.

**M. VITTECOQ** : Merci. Nous restons sur le groupe anti-infectieux.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Nous revenons sur les vaccins. Il s'agit d'une demande de modification de l'information qui porte sur un vaccin polysidique contre les infections à pneumocoques à 23 valences. Le groupe de travail a émis un avis favorable. Cette modification s'applique sur les deux formes disponibles à ce jour (seringue pré-remplie et récipient multidose).

Cette modification consiste principalement à mettre à jour les rubriques 4.8 du RCP dans un objectif d'harmonisation avec le **Compagny Core Data Sheet** (CCDS) qui a été évalué par le CRPV de Rennes. Cette demande concerne également des modifications mineures, notamment des modifications de sous-sections pédiatriques en accord avec les guidelines européennes.

Cela n'a pas posé de problème majeur et l'avis favorable a été donné. Quelques points ont été discutés par le CRPV en ce qui concerne les propositions initiales du laboratoire, mais celles-ci ont été entérinées compte tenu des arguments fournis.

**M. REVEILLAUD** : J'ai deux remarques à propos du Pneumo 23, pages 97 et 98. Je suis un peu perplexe sur la posologie en 4.2. On parle de la primo-vaccination et de la revaccination. Quelques lignes plus bas, toujours à propos de la revaccination, on signale qu'elle n'est pas recommandée. Pourquoi en parle-t-on ? « Le délai et la nécessité d'une revaccination seront déterminés sur la base des recommandations officielles ». Je vous rappelle que M. COHEN avait dit, il y a quelque temps, que la revaccination à cinq ans n'était pas recommandée ; or, on parle ici d'une revaccination.

Page 98, à propos des interactions avec les autres médicaments, je voudrais qu'on m'éclaircisse, en 4.5 : « Le comportement de cette vaccination vis-à-vis des autres vaccinations. Dans les populations adultes, ce vaccin peut être administré avec un vaccin grippal en utilisant des sites d'injection différents ». Je suis d'accord pour le vaccin grippal. Qu'en est-il des autres vaccins ? Un vaccin qui contient la valence tétanos, par exemple le Tetagrip, ne doit-il pas être injecté aussi à ce moment-là ?

En ce qui concerne la population pédiatrique, c'est encore plus flou. « L'administration simultanée avec d'autres vaccins pédiatriques n'a pas été documentée ». Qu'est-ce que je fais ? Notre pédiatre va nous le dire. Quel est le délai que je dois respecter entre le Pneumo 23 et les autres vaccins ? Puis-je le faire en deux sites différents ? Ce n'est pas très clair. Il faut que l'on m'indique un délai. Les rubriques 4.2 et 4.5 sont à éclaircir.

**Evaluateur de l'Afssaps** : En ce qui concerne l'administration de vaccins autres qu'un vaccin grippal. Isabelle sera peut-être plus à même de vous répondre.

En ce qui concerne la population pédiatrique, à partir de deux ans, normalement, le Pneumo 23 n'est pas le vaccin initialement recommandé chez les enfants, puisque l'on recommande plutôt les vaccins conjugués 13-valent. Il peut néanmoins être intégré dans le schéma vaccinal pour des enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'infections invasives à pneumocoque. Il s'agit donc de situations qui n'ont pas encore été étudiées. Cette mention a été intégrée pour répondre aux guidelines européennes concernant la rédaction du RCP.

**M. REVEILLAUD** : Cela répond aux guidelines, mais ne répond pas aux questions des généralistes.

**Evaluateur de l'Afssaps** : En ce qui concerne la co-administration de deux vaccins, en principe, on ne peut co-administrer deux vaccins que lorsqu'on a des études qui permettent leur co-administration

**M. REVEILLAUD** : En l'occurrence, dans la population adulte, en 4.5, je peux l'associer à un vaccin grippal, mais pas un vaccin grippal qui contient la valence tétanos.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il est vrai que le Pneumo 23 est souvent associé au vaccin grippal. On a constaté une flambée des demandes en Pneumo 23 lors de l'épidémie de grippe A H1N1. En dehors du contexte de vaccination grippal, est-il aussi prescrit que cela ?

**M. REVEILLAUD** : Je prescris effectivement bien avant l'épisode de grippe pour avoir une immunité un peu « au-dessus du plancher ».

**M. ARMENGAUD :** Lequel ? Le Pneumo 23 ? En pédiatrie, il est surtout proposé à des enfants à risques particuliers, notamment les enfants drépanocytaires. Il ne rentre pas dans le schéma vaccinal usuel. Chez l'enfant, le Pneumo 23 est limité aux drépanocytaires et aux aspléniques, lorsque l'on veut élargir la protection contre le pneumocoque. Ces enfants sont d'ailleurs plus systématiquement vaccinés contre la grippe, pour les mêmes raisons.

**M. REVEILLAUD :** Que pensez-vous des co-vaccinations ? Cela n'a pas été documenté.

**M. ARMENGAUD :** En général, on les fait successivement ou simultanément à deux endroits différents.

**M. VITTECOQ :** Ce que vous dites n'est pas du tout spécifique à ce vaccin, cela est valable pour tous les RCP de vaccin. On le verra la prochaine fois ; on va le clarifier. Le délai entre deux vaccins est globalement de 3 semaines à un mois. C'est ce qui est dit de façon générale, mais ce n'est pas mentionné dans le RCP.

**M. MASSON :** Dans les recommandations pour la vaccination contre le pneumocoque, chez les patients sous biothérapie, on a admis et écrit qu'on le faisait le même jour que la vaccination contre la grippe. Cela fait partie des recommandations de la Société française de rhumatologie. Cela doit aussi être le cas dans d'autres disciplines où l'on utilise les traitements biologiques et où la vaccination contre le pneumocoque est maintenant presque obligatoire.

**M. VITTECOQ :** Il est facile de le recommander dans la mesure où il existe des études sur la co-vaccination grippe et pneumocoque.

**M. ARMENGAUD :** En ce qui concerne les vaccinations, le vrai problème est lorsque tous les vaccins sont intégrés dans une seule seringue. Dans ce cas, il y a un problème d'interaction dans la réponse vaccinale. Sinon, on peut injecter quatre ou cinq vaccins le même jour sans changer la réponse.

**M. REVEILLAUD :** Ce n'est pas ce qui est explicité dans le...

**M. ARMENGAUD :** Le vrai problème des vaccinations se pose lorsqu'on essaie de limiter le nombre d'injections et qu'on met un maximum de vaccins dans une seringue. Cependant, si on multiplie les sites d'injection, rien n'interdit d'en faire plusieurs le même jour.

**Evaluateur de l'Afssaps :** En ce qui concerne le calendrier vaccinal, le vaccin pneumococcique 13-valent est administré, à 2 mois, 4 mois, en même temps que les vaccins pour la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'*Haemophilus influenzae b* et autres. Les recommandations indiquent de manière très claire des administrations, pas au même site d'administration, mais simultanées dans le temps en termes de mois d'administration. A 12 mois, nous avons juste le vaccin 13-valent. Ensuite, en fonction pour les enfants à risque d'infection invasive à pneumocoque qui n'ont pas le vaccin 13-valent dans leur schéma, on peut l'administrer en « rattrapage ».

**M. VITTECOQ :** Il faut qu'on avance. Nous passons au Pneumovax.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Le Pneumovax est également un vaccin pneumococcique 23-valent ; il est en procédure de reconnaissance mutuelle. Il y a eu plusieurs modifications du RCP :

- une variation qui modifiait les rubriques 4.2, 4.8 et 5.8 avec notamment la mention d'une plus faible réponse en anticorps observée après revaccination par rapport à une primo-vaccination et une augmentation des réactions locales rapportées après revaccination, 3 à 5 ans après la première vaccination, notamment chez les sujets de plus de 65 ans ;
- une variation avec ajout dans la rubrique 4.8 de leucocytoses ;
- une variation avec l'ajout dans la rubrique 4.8 de convulsions fébriles et d'autres modifications mineures du RCP en rubrique 4.8 ;
- une variation sur la co-administration du vaccin pneumococcique et du vaccin Zostavax. Cette variation avait été approuvée par le MEA dans le cadre d'une procédure centralisée pour le vaccin Zostavax du zona. En raison d'une réduction de l'immunogénicité de Zostavax, la co-administration de ces deux vaccins n'est pas recommandée. Il peut donc y avoir des interférences ; c'est pour cela qu'il faut des études pour valider la co-administration de vaccins ;
- un renouvellement de l'AMM accordé pour une durée indéfinie.

**M. THERY :** J'ai une question de curiosité. Le Pneumo 23 et le Pneumovax ont, tous les deux, exactement 23 sérotypes et sont fabriqués par le même laboratoire. Quelle est la différence entre les deux produits ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Il s'agit des mêmes vaccins. Pour Pneumo 23, il s'agit d'une procédure nationale. Pour Pneumovax, il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle. Il n'est, en principe, pas commercialisé en France. Il a été exceptionnellement commercialisé lors de l'épidémie de grippe H1N1 en

2009 où, compte tenu de la recommandation de vacciner les personnes âgées avec le vaccin grippal et le vaccin pneumococcique, il y a eu une rupture d'approvisionnement en Pneumo 23 et donc une mise à la disposition du Pneumovax.

**M. LIEVRE :** En fait, la raison est purement commerciale puisque qu'un des vaccins « est » Sanofi-Pasteur et Sanofi-Pasteur commercialise partout sauf en Europe ; l'autre « est » Sanofi-Pasteur MSD qui commercialise en Europe.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Je continue sur Relenza. Il s'agit d'une mise à jour du RCP européen et un ajout dans la rubrique 4.8 de réactions anaphylactiques et de réactions de type vasovagal, ainsi qu'une mise en garde concernant la nébulisation d'une dose de la formulation inhalée.

Je voulais juste signaler qu'il y avait une erreur dans le RCP. Il y a, dans la rubrique 4.4, une phrase à supprimer parce qu'elle n'a pas lieu d'être, à savoir « Propositions chez des patients hospitalisés pour grippe ». Elle n'a pas lieu d'être dans le RCP.

Repevax est un vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique inactivé qui est indiqué à partir de l'âge de trois ans. Cependant, en France, il est uniquement recommandé chez l'adulte. Il s'agit de :

- une modification du RCP portant sur l'intervalle entre une dose de rappel de Repevax et les doses de rappel antérieures de vaccins diphtériques ou tétaniques ;
- l'inclusion de données de persistance des anticorps à 5 ans chez les enfants, adolescents et adultes ;
- l'ajout, dans la rubrique 4.8, des effets indésirables rapportés après commercialisation (paralysie faciale, myélite, neuropathie du plexus brachial, paresthésie/hypoesthésie du membre vacciné, sensation vertigineuse) ;
- l'administration concomitante avec le vaccin papillomavirus humain, sachant que cette variation a été adoptée pour le vaccin Gardasil dans le cadre d'une procédure centralisée. Elle a été adoptée en fin de procédure avec un libellé identique à celui de Gardasil.

En ce qui concerne Typherix, il s'agit d'une harmonisation au niveau européen de l'étiquetage et de la notice, suite à un test de lisibilité.

En ce qui concerne Varivax, il s'agit de modifications mineures sur le paragraphe « transmission ».

**M. VITTECOQ :** D'accord. Merci bien.

#### ▪ **Modification d'AMM de médicaments de neurologie psychiatrie, anesthésie et antalgie**

**M. GARDETTE :** Je voulais dire un mot sur un produit du groupe neurologie, psychiatrie et anesthésie. Il s'agit d'Amisupride Winthrop qui est une harmonisation du RCP avec le princeps Solian. L'avis est favorable.

**M. DOUCET :** Je suis toujours très gêné en ce qui concerne ces phrases un peu hypocrites concernant la personne âgée puisqu'en fait, on sait très bien qu'il n'est pas utilisé chez les déments psychotiques, mais chez les déments « tout court ». On dit qu'il est utilisé avec précaution ; forcément puisqu'on ne sait pas comment l'utiliser, étant donné qu'aucune étude n'a été faite en dehors de la psychose. Il serait surtout important de marquer (peut-être aussi pour le princeps) que le médicament doit être réévalué. Dans ce contexte de la surveillance des psychotropes organisée depuis quelques années sous l'égide de la HAS, nous avons constaté que le problème des neuroleptiques chez la personne âgée provenait, d'une part, de prescription inappropriée (il est difficile d'avoir des études), mais surtout, de durées de traitement souvent de plusieurs mois ou de plusieurs années. Je pense que si, d'un côté, on actualise avec les risques d'accidents vasculaires (c'est logique, on prend cela en plus ou en moins dans la balance), la notion de réévaluation du traitement me semble très importante. Je le dis vis-à-vis de l'ensemble des neuroleptiques, cela sera signalé. On serait dans la ligne de ce qui avait été écrit au niveau de la HAS (il y avait une représentante de la HAS, elle est partie) tout en étant en mesure de focaliser les indications, en pratique. On comprend que chez le psychotique, cela va être une prescription à long terme, à vie ; cependant, il ne s'agit pas de la situation la plus fréquente chez la personne âgée. En général, c'est le dément agité... Voilà le neurologue qui va pouvoir faire le... C'est surtout le problème de la réévaluation.

**M. BAKCHINE :** Je vais faire un commentaire rapide. Je suis d'accord sur le fond de votre commentaire, pas nécessairement sur la forme. Sur la forme, je rappelle qu'il n'y a pas d'indication spécifique ni aux neuroleptiques ni aux antipsychotiques atypiques dans le cadre du traitement des démences.

**M. DOUCET :** Vous avez raison.

**M. BAKCHINE :** Votre commentaire s'applique certainement à l'utilisation des neuroleptiques chez les personnes âgées en général, qu'elles soient démentes, psychotiques ou autre, en sachant que, pour ce qui concerne les déments, les recommandations de bonnes pratiques ne recommandent pas ces produits, mais recommandent plutôt les antipsychotiques atypiques. Comme vous l'avez justement remarqué, dans le guide des bonnes pratiques édité par la HAS pour le traitement des troubles dit « gênants », il a bien été spécifié l'utilisation de la dose minimum active, la réévaluation régulière, ainsi que l'interruption du traitement dès que possible.

Je ne suis pas sûr que le RCP soit nécessairement le lieu où il faut mettre ces indications de bonnes pratiques.

**M. DOUCET :** Voilà.

**M. BAKCHINE :** Il s'agit d'un débat que l'on a déjà eu ici. Nos anciens disaient que ce n'était pas le lieu pour le mettre, en sachant que des recommandations avaient été établies et publiées à cet effet. De toute façon, et vous l'avez dit, si on indiquait cela, il faudrait l'indiquer pour tous les produits de la classe.

**M. VITTECOQ :** Après, qu'a-t-on d'autre ? C'est vous, M. DOUCET, pour le Néo-Mercazole.

- **Autorisation de mise sur le marché et modifications d'AMM de médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie**

**M. DOUCET :** Je passe la main à Camille.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Pour le Néo-Mercazole, il s'agit d'une mise à jour du RCP pour renforcer les informations de sécurité, notamment sur le risque d'agranulocytose avec les antithyroïdiens de synthèse. Plusieurs autres rubriques sont également modifiées. Globalement, ce sont des avis favorables, excepté sur un point qui concerne la rubrique 4.5 par rapport à la surveillance de l'INR (International Normalized Ratio) sous les traitements antithyroïdiens de synthèse. Nous proposons au laboratoire de s'aligner sur les mentions déjà présentes pour d'autres antithyroïdiens comme le Proracyl, puisque le laboratoire n'a pas apporté de justification du fait que le carbimazole serait un anti-vitamine K ; nous n'avons pas ces données. L'effet inverse a plutôt été observé avec les antithyroïdiens, puisque la correction de l'hyperthyroïdie peut normaliser l'activité des anti-vitamine K et que l'on doit reconsidérer l'INR lors de ces traitements.

**M. DOUCET :** Le laboratoire a émis une demande curieuse en ce qui concerne la terminologie employée et le mélange avec la notion d'anti-vitamine K. Nous n'avons pas de document à ce sujet.

**M. VITTECOQ :** Ok. On passe à l'Omix. Il s'agit d'une modification de RCP.

**Evaluateur de l'Afssaps :** L'Omix contient de la tamsulosine. Il s'agit d'une demande de modification de l'information scientifique relative aux différentes rubriques du RCP et de la notice. C'est un médicament générique fabriqué par Astellas PharmaLe contenu de la demande a été discuté lors du groupe de travail GEI DEUG (Diabétologie, Urologie et Gynécologie), un avis favorable a été proposé, ainsi qu'une mesure d'instruction pour compléter une demande de modification de l'information relative à une étude effectuée par le laboratoire concernant l'influence d'un repas riche en graisse sur la pharmacocinétique de la forme à libération prolongée. Il a été souligné que les données proposées par le laboratoire ne sont pas suffisantes pour pouvoir donner un avis favorable à cette modification concernant la prise d'un repas riche en graisse.

**M. VITTECOQ :** Ok.

**M. MORELLE :** Pour le Proracyl et le Pediaven, il faudrait que M. WARNET sorte.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Pour Proracyl, il s'agit d'introduire une information qui a été discutée par la *Pharmacovigilance Working Party* concernant des cas d'hépatites rapportées avec ce médicament, qui ont d'ailleurs fait l'objet d'une publication. Cela est allé jusqu'à des décès ; il était donc important de le préciser dans le RCP. Il s'agit d'un avis favorable, en suivant le texte de la *Pharmacovigilance Working Party*.

**M. VITTECOQ :** Donc, une surveillance hépatique.

**M. DOUCET :** Il s'agit de toute manière d'un effet connu avec tous les antithyroïdiens de synthèse. Dans ce cas, il est un peu plus précisé. Cependant, cela fait partie des recommandations de bonnes pratiques : on surveille le bilan hépatique.

**M. VITTECOQ :** D'accord. Après ?

**M. DOUCET :** Le Kayexalate.

**M. VITTECOQ :** Il y a du nouveau dans le Kayexalate ?

**M. DOUCET** : Pas grand-chose.

**M. THERY** : Si, dans le Kayexalate, il y a des choses qui me taquent un petit peu. C'est un médicament extrêmement important. C'est le traitement d'urgence en cas d'hyperkaliémie ; il est extrêmement efficace. Il est indiqué « Avis défavorable à l'ajout concernant l'arrêt du traitement avec une valeur de kaliémie en dessous de 5 en raison de l'absence de justification suffisante ».

Effectivement, le Kayexalate agit assez vite, mais il agit de façon durable. Donc, on le surveille afin de vérifier qu'on ne tombe pas dans l'excès inverse, qu'on n'ait pas une hypokaliémie qui est également une situation à grand danger. Je ne comprends pas pourquoi on n'indique pas que l'arrêt du traitement avec une valeur de kaliémie en dessous de 5 justifie une surveillance particulière.

Quel est le texte exact ? « Des informations complémentaires justifiant cette proposition doivent être fournies. Le laboratoire devra justifier la question pour laquelle ce renforcement de libellé est demandé. Y a-t-il des accidents signalés ? » Les accidents signalés sont les hypokaliémies ; les patients font des torsades de pointe et meurent.

Il y avait aussi « Un avis défavorable à l'ajout concernant les associations avec les digitaliques étant donné que cette demande avait déjà été évaluée par un groupe de travail précédent qui a émis un avis défavorable en l'absence de nouvelles données soumises par la firme ». Je ne comprends pas non plus. Lorsqu'on est en hypokaliémie et que l'on donne des digitaliques, la toxicité des digitaliques est multipliée de façon considérable avec des concentrations sériques tout à fait normales, parce que la cellule devient extrêmement sensible aux digitaliques ; il y a une concurrence pour la captation de digitaliques et du potassium sur la surface de la cellule. On ne donne donc pas de digitalique, ou alors on la donne à des doses extrêmement faibles ; en général, on arrête les digitaliques quand le patient est en hypokaliémie.

Il me paraissait tout à fait raisonnable d'indiquer, au milieu de la page 380, « Digitaliques. Les effets toxiques des digitaliques sur le cœur, en particulier les arythmies ventriculaires et les dissociations auriculo-ventriculaires, sont susceptibles d'être accrues en cas d'une hypokaliémie et d'une hypercalcémie ». Cela est extrêmement intéressant. Je ne comprends pas pourquoi il est indiqué « Avis défavorable ».

**M. DOUCET** : Je vous explique. Il s'agit plus d'une question de terminologie. Lorsqu'on utilise le Kayexalate, on ne cherche pas à mettre le malade en hypokaliémie. S'il y a une hypokaliémie, qui est un effet indésirable, le problème se pose avec les digitaliques. Je pense que la cellule sur les interactions médicamenteuses... Bien entendu, cette phrase n'est pas fautive ; cependant, elle est inappropriée, inadaptée dans la mesure où c'est dans le cas où il y a un effet indésirable... le Kayexalate agit trop fortement.

**M. THERY** : Cela me paraît très important.

**M. DOUCET** : A mon avis, c'est pour cette raison que cela n'a pas été marqué.

**M. THERY** : Il me paraît très important, en clinique, de prévenir les gens que lorsqu'ils donnent du Kayexalate, l'action est prolongée, il risque de provoquer une hypokaliémie et, deuxièmement, en présence d'une hypokaliémie, les digitaliques ont une toxicité considérable. Il s'agit de deux points extrêmement importants en pratique courante. Je ne comprends pas pourquoi on les gomme en disant qu'ils n'en valent pas la peine, alors que cela me paraît fondamental.

**M. DOUCET** : Je me fais un peu l'avocat du diable. Finalement, cela fait plus partie des recommandations de bonnes pratiques que d'un libellé. Vos remarques sont tout à fait pertinentes. Il s'agit en fait de savoir si cela doit figurer dans un RCP.

**M. VITTECOQ** : La remarque de M. THERY est une remarque de bon sens. Sur le fond, par principe de précaution, il serait bien de le laisser.

**M. DOUCET** : Je suis tout à fait d'accord.

**M. THERY** : On met tellement de choses étranges dans un RCP que rajouter une ligne pour ces choses-là ne me paraît pas être une histoire d'Etat.

**M. VITTECOQ** : Vous avez obtenu gain de cause. On va modifier ces deux points.

Il faut qu'on avance. On passe au Pediaven. Y avait-il quelque chose à dire sur le Pediaven ?

**M. BERGMANN** : Faut-il que toutes les personnes qui travaillent à l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) sortent ? Et tous ceux qui travaillent dans les hôpitaux concurrents de l'AP-HP doivent aussi sortir, d'ailleurs.

**M. VITTECOQ** : Le Pediaven.

**Evaluateur de l'Afssaps** : En ce qui concerne le Pediaven, il s'agit d'un dossier en procédure nationale pour un nouveau produit, une solution pour perfusion indiquée dans la nutrition parentérale chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent en état stable, notamment sans perte digestive excessive et sans dénutrition sévère ; sachant que le Pediaven enfant a bénéficié d'une ATU de cohorte depuis 2007. Il s'agit donc d'un produit dont la prescription et le risque ont été surveillés. Le laboratoire a également demandé une AMM pour deux formules de Pediaven destinées à la nutrition parentérale chez le nouveau-né ; celle-ci a été octroyée le 7 avril 2011. Ici, nous avons la suite de la gamme avec trois dosages différents ; sachant que le produit contient des acides aminés, du glucose, des électrolytes et des oligo-éléments.

**M. VITTECOQ** : Un commentaire ? Le pédiatre ?

**M. DOUCET** : Je voudrais faire un petit commentaire. Je pense qu'il ne faut pas sous-estimer le travail fait par les évaluateurs internes. Il s'agit là du dossier Pediaven enfant ; vous avez vu passer le dossier Pediaven nourrisson. Nous avons eu un dossier très difficile ; il y a eu beaucoup d'allers et retours avec l'équivalent de la firme. Il s'agit en plus d'un dossier transversal sur les pédiatres et les nutritionnistes pédiatres. On peut regretter que les informations données par l'ATU de cohorte ne soient pas si importantes que cela et qu'elles aient pu être meilleures. D'autre part, nous n'avions pas la moindre étude d'efficacité ou de suivi. Le dossier est donc arrivé à terme grâce à l'important travail des évaluateurs internes et des experts pédiatres sollicités ; cependant, au départ, ce dossier était à la limite de l'acceptation. Il a été accepté par la suite parce que de très nombreuses corrections ont été faites sur les indications, sur la stabilité du produit et sur ses possibilités. Je pense qu'il s'agit d'une information qu'il faudrait faire remonter.

Ah ! Quelqu'un de l'AP-HP.

**M. BERGMANN** : Je tiens à rappeler que je suis de l'AP-HP.

Le problème général de l'évaluation des solutions parentérales de nutrition, tant en pédiatrie qu'en médecine d'adulte, est complètement insoluble. En tout cas, on n'a jamais tenté de le résoudre « depuis mille ans ». Personne ne sait les évaluer en termes de bénéfice clinique. On rajoute un peu d'osmole, un peu de glucose, du ternaïre. On nous explique que le produit que la firme (que ce soit l'AP-HP, Fresenius, Kabi ou une autre) nous avait proposé est devenu complètement stupide et qu'elle en a un autre beaucoup plus génial. Il n'y a jamais d'évaluation de l'efficacité thérapeutique, il n'y a donc jamais de mesure du rapport bénéfice/risque. On peut, au mieux, faire des propositions de bon usage d'utilisation de la parentérale ; ce qui a été fait. Si on voulait suivre les recommandations de l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) qui propose, dans un rapport, que seuls les médicaments apportant un progrès thérapeutique aient l'AMM, aucun produit de nutrition parentérale n'aurait l'AMM, car le progrès thérapeutique est totalement inconnu.

**M. DOUCET** : Je suis d'accord. On ne peut pas faire l'impossible. Je voulais juste souligner la présentation initiale du dossier que j'ai ailleurs sous la main, avec toutes les remarques que l'on avait faites initialement. Très sincèrement, il s'agissait d'un dossier que faisait un peu « cuisine ».

**M. BERGMANN** : L'AP-HP est une assistance publique des hôpitaux ; elle n'est pas un laboratoire. Quand ils s'amusent à essayer de croire qu'ils peuvent faire des médicaments, on a des dossiers d'un niveau médiocre, « quand on est gentil ».

**Evaluateur de l'Afssaps** : Concernant Pediaven, dans la première partie de l'évaluation, une mesure d'instruction a été envoyée à la firme qui a répondu, notamment en faisant des essais de compatibilité, étant donné que les experts qui ont évalué le dossier ont souligné le fait que le Pediaven et, en général, les solutions « standards » de nutrition parentérale sont rarement utilisés seuls sans ajouts. Il a donc été important de vérifier la compatibilité des ajouts les plus fréquemment utilisés. Dans la deuxième partie de l'évaluation, les experts ont pu évaluer les études de comptabilité faites par la firme. Cela a été résumé dans la dernière partie du RCP afin d'éviter les problèmes liés à l'ajout d'un produit dont on n'a pas vérifié la comptabilité avec les composants de Pediaven.

**M. BERGMANN** : Il y a eu un travail pharmaceutique comme ils savent le faire. Cependant, quand le conseil scientifique de l'AGEPS, dont je fais partie depuis dix ans, examinait ces médicaments, je pleurais en disant : « Par pitié, vis-à-vis de moi-même en AMM, ces dossiers sont vraiment squelettiques, voire en dessous ». Ce n'est pas leur métier ; ils ne savent pas vraiment faire cela.

**M. VITTECOQ** : Ok. La PMF (Prescription Médicale Facultative). M. LIARD.

- **Autorisation de mise sur le marché et modifications d'AMM de médicaments de prescription médicale facultative**

**M. LIARD** : Il y a un certain nombre de dossiers, cependant beaucoup de données administratives.

On commence par l'Ascorbate de Calcium Richard 100 mg enfant. Il s'agit d'une modification des 4.4, 4.5, 4.7, 4.9, 5.3 qui consiste simplement à se conformer à la liste des excipients à effet notoire. Il s'agit d'un avis favorable.

Le Dulcolax (bisacodyl) est un laxatif stimulant d'action locale qui est un dérivé des phénylméthanés. Il s'agit d'une demande de modification des 4.3, 4.8 avec ajout des effets indésirables après avis de la pharmacovigilance sur ces points. Il s'agit d'un avis favorable.

Un sujet un peu plus intéressant dont on sera amené à reparler un jour concerne le Fluimucil.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Pour le Fluimucil, il faudrait que M. REVEILLAUD sorte, s'il vous plaît.

**M. LIARD :** Pour le Fluimucil 200 mg (N-acétylcystéine) la firme voulait harmoniser ses RCP européens en demandant des modifications des 4.4, 4.6, 4.7, 4.9 et 5.3. Cependant, elle nous a simplement fourni une rédaction de ces paragraphes du RCP sans aucune justification, sans énoncer les raisons de sa demande. Le dossier est absolument vide ; il n'y a aucune donnée, pas de rapport d'expert. Nous proposons donc une mesure d'instruction en demandant à la firme un rapport clinique, ainsi que des données de pharmacovigilance sur la N-acétylcystéine.

J'ai dit qu'on en reparlerait puisqu'on avait déjà eu un débat concernant les éventuels effets secondaires d'un médicament n'ayant pas fait preuve d'efficacité extrêmement importante. Lorsque nous aurons ce rapport d'expert, nous serons certainement amenés à en rediscuter en groupe et en commission d'AMM.

**Evaluateur de l'Afssaps :** S'il vous plaît, M. LIARD, pourriez-vous passer directement au Spedifen afin d'éviter à M. REVEILLAUD de faire le va-et-vient ?

**M. LIARD :** Pour le Spedifen 400 (ibuprofène), ce sera assez rapide. Nous pourrions certainement faire des remarques sur les anti-inflammatoires devant le comptoir. Toujours est-il qu'il s'agit d'une demande de délistage, de mise en accès direct du Spedifen 400. Cela correspond à l'arrêté d'exonération du 6 mars 2007. Cela fait partie des indications dans l'avis au fabricant. En l'état actuel des choses, nous n'avons donc aucune raison de nous opposer à cela ; nous vous proposons donc un avis favorable.

M. REVEILLAUD peut donc revenir.

Je reprends le cours des choses. En ce qui concerne Flectorefficgel 1 %, qui est du « diclofénac localement », il s'agit d'une demande d'AMM et de mise devant le comptoir (médicament de médication officinale). La firme s'est positionnée selon un usage médical bien établi, mais n'a fourni, à l'appui de cette demande, aucune étude évaluant l'efficacité et la sécurité du diclofénac. Le dossier déposé fait simplement référence à la liste des principes actifs reconnus. Nous vous proposons donc une mesure d'instruction. Le laboratoire doit démontrer un niveau acceptable de sécurité et une efficacité reconnue s'appuyant sur une bibliographie détaillée, fournie et analysée.

Le dossier suivant concerne Prolax (rhubarbe et artichaut). Nous avons déjà été amenés à examiner ce dossier. Ce dossier d'AMM a également été demandé en usage médical bien établi. En février 2009, nous avons émis un projet de rejet, validé par cette commission, parce qu'il n'y avait aucune justification de l'association d'un laxatif anthraquinonique (la rhubarbe) et d'un cholérétique (l'artichaut). Par ailleurs, l'ensemble des références bibliographiques fournies concernait uniquement l'artichaut. Le laboratoire nous a répondu par un tour de bonneteau: « Je vous change un petit peu tout ça, je vous remue les choses dans tous les sens. » L'artichaut n'est plus un principe actif ; du coup, il est devenu un excipient. On ne change donc pas la composition du médicament ; le principe actif est devenu la rhubarbe, l'artichaut est un excipient. Nous avons considéré qu'il ne s'agissait pas d'une réponse aux questions posées. Par ailleurs, aucune étude clinique ne supporte la rhubarbe comme principe actif concernant l'indication revendiquée. Par ailleurs, il n'y a aucune justification de la requalification de l'artichaut en excipient. Nous vous proposons... S'agit-il d'un rejet ? C'est un projet de rejet.

Ils ont également déposé un dossier au groupe plantes. Il sera certainement réexaminé dans ce cadre. En tout cas, pour nous, c'est un rejet.

En ce qui concerne la Troxérutine Teva, il s'agit d'une demande de positionnement devant le comptoir. Il n'y a pas de problème. Nous avons déjà la Troxérutine dosée à 3 500 mg. Il s'agit donc d'un avis favorable.

Il en est de même pour Curaspot 5 % (peroxyde de benzoyl) qui demande à passer devant le comptoir. Cela correspond à nos règles. Des médicaments identiques sont déjà devant le comptoir ; il n'y a donc pas de problème.

En ce qui concerne Diaseptyl à 0,5 %.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Pour Diaseptyl, il faudrait que M. MARZIN, M. OUSTRIN et M. CLAUDE sortent, s'il vous plaît.

**M. LIARD :** Voici donc l'information apportée par ce dossier : Ducray fait partie du groupe Pierre Fabre.

Je ne pense pas qu'ils aient besoin de sortir bien longtemps puisqu'il s'agit d'un médicament de médication officinale à passer devant le comptoir. Nous avons déjà des produits identiques devant le comptoir. Nous vous proposons un avis favorable.

M. MARZIN peut donc rentrer. Je sais que c'est important. Je vous prie d'excuser cette remarque.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Et pas M. CLAUDE.

**M. LIARD :** Nous passons à un dossier un peu plus complexe, quoique, à mon sens, la décision ne sera pas forcément difficile. Cela reste cependant complexe et illustre les embarras dans lesquels le groupe PMF se trouve. Il s'agit du dossier Lamisil.

Lamisil des laboratoires Novartis, existe sous trois formes, cinq conditionnements différents avec des indications diverses. La firme nous demande un délistage du Lamisil qui est actuellement en prescription médicale obligatoire sur liste 2. Elle demande, essentiellement au nom de l'équité, que le Lamisil soit également délisté, comme le sont un certain nombre d'autres produits en PMF ayant des indications équivalentes (l'éconazole, l'isoconazole, le cycloprololamine).

Le dossier est un peu compliqué parce qu'un arrêté d'exonération existe pour la terbinafine. Cependant, cet arrêté concerne un conditionnement remis au public de 0,10 g, alors que les conditionnements du Lamisil sont de 0,15 g. Cela n'est pourtant pas le cœur de notre problème. Le problème est que nous acceptons en automédication et devant le comptoir uniquement l'indication « intertrigo interdigito-plantaire ». Nous avons pourtant fait une « entorse » à cette règle, car nous avons admis deux autres produits (le Leucéryl et un autre dont je ne me rappelle pas) dans les ongles mycosiques.

Quoi qu'il en soit, pour l'essentiel, on admet l'intertrigo interdigito-plantaire. Il se trouve, cependant, que pour des raisons historiques, les produits que j'ai cités tantôt (l'éconazole, l'isoconazole, le cycloprololamine) sont en PMF depuis 1983 et 1987. La firme dit ne pas comprendre : certains médicaments ayant les mêmes indications, pas davantage de toxicité, sont en PMF ; cependant, pour d'autres produits, cela ne fonctionne pas ainsi. La vraie question serait sans doute de revenir sur les décisions plus anciennes et de déterminer ce qui peut être admis en automédication et ce qui ne peut pas l'être. Je m'en suis déjà exprimé ici ; il serait plus simple qu'on puisse également lister des indications et non pas seulement des substances, car, à l'évidence, dans le domaine des antifongiques, certaines indications peuvent être autotraitées, dans certaines circonstances (par exemple des récurrences dans le cadre d'un diagnostic effectué par un médecin), et d'autres devront faire l'objet d'un diagnostic obligatoire d'un médecin.

Aujourd'hui, nous n'avons pas le choix, ces substances sont délistées. Nous nous en tenons à la règle que nous avons édictée. Seule l'indication « intertrigo interdigito-plantaire » peut être admise en automédication ; les autres, non. Nous émettons donc un avis défavorable au délistage du Lamisil.

Je ne sais pas si cela a été bien clair. C'est, en tout cas, sûrement un peu compliqué.

**M. VITTECOQ :** Cela était-il consensuel dans le groupe ?

**M. LIARD :** Le groupe a les mêmes difficultés que l'on a ici. Dans notre groupe, des décisions d'ordre scientifiques et des décisions d'ordre réglementaire s'imbriquent toujours. Le côté scientifique de la chose est qu'on peut se mettre d'accord sur les indications qui relèvent de la nécessité d'un diagnostic et les indications qui peuvent être traitées par les patients eux-mêmes, c'est-à-dire adaptés à l'automédication. Sur ce point, nous nous sommes déjà mis d'accord, puisque nous avons retenu l'intertrigo interdigito-plantaire. En revanche, tous les aspects réglementaires échappent à la plupart des membres de notre groupe, comme certainement à la plupart des membres de la commission d'AMM. Cela concerne, entre autres, les raisons historiques ; c'est-à-dire la raison pour laquelle certains médicaments ont été délistés (peut-être n'ont-ils jamais été listés) dans les années 80, alors que d'autres le sont sans plus d'effets secondaires ou de risques. Il reste certainement une part d'ombre. Il s'agit d'un chantier sur lequel on travaille actuellement. Nous avons eu des entretiens avec la direction, avec M. GARDETTE, sur ces sujets pour essayer de progresser et de sortir de ces ornières en demandant qu'on puisse mettre sur liste les indications et non pas seulement les substances.

**M. LIEVRE :** Je crains que mettre sur liste des indications, et non des substances, soit une bonne idée, mais une idée qui reste cependant très théorique à l'heure de l'internet, parce que les gens vont chercher l'information sur internet et on va leur indiquer une substance. Quelles que soient les indications sur la notice, puisqu'il s'agit de la notice, cela va aboutir sur une utilisation... même si le produit devant le comptoir ou en PMF est délivré pour une autre indication. S'il existe une indication sur ordonnance, elle « bénéficiera » de l'utilisation, parce que les utilisateurs vont se renseigner sur internet.

**M. LIARD :** Il s'agit d'une remarque tout à fait judicieuse et pertinente. Nous assistons progressivement à une amélioration de la connaissance des patients, que ce soit par le biais d'internet ou de l'éducation thérapeutique faite par le médecin. Globalement, les patients sont de plus en plus aptes à utiliser des médicaments et à effectuer des diagnostics. Je crois qu'il s'agit d'un mouvement inéluctable que je ne trouve pas tout à fait délétaire. Quelle que soit la méthode (internet ou autre), il y a une amélioration de la connaissance des patients et il y a certainement un déplacement de « certaines de ces choses-là ».

On se retrouve devant le cas de figure de l'utilisation hors AMM. Si on dit aux médecins qu'ils ne doivent pas prescrire hors AMM, il faudra aussi qu'on explique aux patients qu'ils s'auto-prescrivent dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché ; cela fait certainement partie de l'éducation qu'on doit apporter à nos patients. Il n'en reste pas moins que cela suppose que nos AMM soient claires et pour l'instant, au moins dans ce domaine, elles ne le sont pas.

**M. BERGMANN :** Parmi les produits qui sont déjà en PMF, y en a-t-il qui ont l'indication pityriasis ou... ?

**M. LIARD :** Oui.

**M. BERGMANN :** S'il s'agit de la base de l'argumentaire pour dire « non » à ce produit, on est bien sur un avis défavorable, non pas pour une toxicité potentielle ou un mésusage, mais parce que ces diagnostics justifient un diagnostic médical qui le fait sortir de la PMF. Si on dit « non » à ce produit, ne faut-il pas revenir sur le « oui » qu'on a donné aux autres ?

**M. VITTECOQ :** C'est ce qu'il a dit tout à l'heure.

**M. LIARD :** Très certainement. Cependant, je ne suis pas sûr qu'on ait vraiment dit « oui » aux autres. Il faudrait revoir cet historique qui date des années 80. Je ne sais pas très bien pourquoi les autres n'ont pas été listés. Il faudrait que je vérifie si cela correspond à la date de l'AMM. Peut-être n'ont-ils jamais été mis sur liste. Il s'agit d'une ambiguïté sur laquelle il faudrait certainement revenir. On souhaiterait le faire dans un cadre clair ; c'est-à-dire avec la possibilité de dire que certaines indications relèvent d'une prescription médicale, et de ce fait en liste 1 ou en liste 2, et d'autres indications relèvent de l'automédication. Ceci serait infiniment plus clair. Nous avons ouvert ce chantier, il faut qu'on le ferme et qu'on avance.

**M. BERGMANN :** C'est votre testament ?

**M. LIARD :** Oui, c'est un peu cela. Je crois que cela fera partie de mon testament.

Pour l'instant, il ne faut pas déroger à notre règle. Nous ne voulons pas perpétuer une erreur historique. Nous ne voulons pas fonctionner dans ce système. Même si la firme a de bonnes raisons de penser qu'elle est traitée injustement, nous ne pouvons, en 2011, prendre des dispositions en vertu de règles non édictées de 1980.

**M. VITTECOQ :** D'accord.

**M. LIARD :** En ce qui concerne la vitamine B1 B6, il s'agit d'une demande de modification du libellé d'indication qui est actuellement le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle. La firme nous demande d'y ajouter le traitement des carences en vitamine B1 B6, ainsi que l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke en relais de la voie parentérale. Ce dossier était assez compliqué. Nous vous proposons un projet de rejet, car le dossier ne nous semble pas apporter des éléments suffisamment convaincants concernant le traitement des carences B1 B6. Le dossier ne fournit pas de publication qui puisse soutenir cela, même si cela apparaît du bon sens. D'ailleurs, un des articles fournis indique que la carence B6 est très rare, uniquement liée à des circonstances particulières (alcoolisme, malabsorption, dialyse) ; ce qui n'apparaît pas compatible avec un statut de médicament en PMF ou, en tout cas, en automédication.

En ce qui concerne l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, c'est en relais de la voie parentérale. L'association des deux principes actifs (vitamines B1 et B6) ne semble pas non plus évidente. Dans la littérature, on utilise plutôt des cocktails de vitamines B. D'après les publications fournies, il semble que la nécessité de l'apport de vitamine B1 ne soit pas contestable ; en revanche, l'apport de vitamine B6 l'est bien davantage. D'autres éléments, comme la mention de relais de la voie parentérale, n'ont pas été démontrés, puisque la substitution par voie orale semble, dans bien des cas, suffisante. Aucune donnée ne vient supporter le dosage, la posologie, la durée du traitement. Nous vous proposons donc un projet de rejet, en énonçant clairement les motifs de notre décision à la firme qui pourra y répondre.

Il ne nous reste que la vitamine C. Cela ne pose pas de problème. Il s'agit d'une demande de mise devant le comptoir. Il s'agit d'un avis favorable.

J'en ai terminé.

**M. VITTECOQ :** M. MASSON, vous ne voulez pas de la chondroïtine sulfate comme biosimilaire ?

▪ **Autorisation de mise sur le marché de médicaments de rhumatologie et antalgie**

**M. MASSON :** Il y a des aspects médicaux et des aspects légaux. Nous avons trois présentations de biosimilaires pour la chondroïtine sulfate. Il s'agit de traitements prescrits dans l'arthrose. Le « chondrosulf » est accepté et sert de comparateur. Pour tous ces produits, de grandes questions se posent : quelle est la quantité de produit absorbé ? Peut-on faire des études de pharmacocinétique ? Peut-on fournir des études de pharmacocinétique ? Y a-t-il une efficacité de tels produits ? Je vous rappelle que le cartilage n'est pas vascularisé. Il est donc difficile de faire arriver jusqu'au cartilage, siège de l'arthrose, un produit par voie digestive.

Le groupe qui s'est penché sur la question a évoqué la possibilité, soit de demander des études de pharmacocinétique qui ne sont certainement pas faciles à réaliser, soit de demander une étude d'efficacité. Cependant, si une telle étude d'efficacité est mise en place, il ne faut pas la restreindre à deux bras ; il faudra trois bras (c'est à dire aussi un bras placebo)

**Mme DENNINGER :** S'il vous plait ? Je peux ?

**M. VITTECOQ :** Oui.

**Mme DENNINGER :** Je vous rappelle que le groupe des biotechnologies a émis une mesure d'instruction sévère pour de nombreux arguments. Le produit avait été soumis comme générique ; ce qui a été refusé. Il a été représenté comme biosimilaire. Je vous passe les détails, il y a 4 pages pour décrire l'insuffisance du dossier. En particulier, les données relatives à la caractérisation du produit étaient insuffisantes. Une caractérisation complète d'un ou plusieurs lots de substance devait être réalisée par des méthodes discriminantes ; la firme ne l'a pas fait. Une étude comparative complète de la substance active devait être réalisée avec celle de « chondrosulf » ; on n'avait rien, ni masses moléculaires ni proportion des groupes 4-sulfatés, 6-sulfatés. Il n'y avait pas de caractérisation de la référence utilisée. La composition quantitative n'était pas précisée. « J'en passe, ». L'analyse comparative entre les spécialités « chondrosulf » et chondroïtine sulfate montrait des différences sur les chromatogrammes. Il y avait quatre pages de critiques.

A ce propos, M. PRUGNAUD avait fait un commentaire sur les biosimilaires que vous devez vous rappeler. Sur le plan pharmaceutique, « c'était non ».

**M. BERGMANN :** Si l'on considère qu'il s'agit d'un dossier de biosimilaire, je ne comprends pas la proposition de faire, soit une étude de pharmacocinétique, soit une étude clinique. Si on est dans le monde du biosimilaire, il faut qu'il y ait, de toute façon, de la clinique. Je trouve dommage que plus on empêche les similaires d'arriver, plus le princeps continue à vivre ; ce qui est peut-être le plus dommageable dans l'histoire.

**M. VITTECOQ :** Je vous rappelle qu'on l'avait vu il y a cinq ou six ans, avant le Médiator. Si on l'avait vu aujourd'hui, il « sauterait ».

**M. BERGMANN :** Si on l'avait vu aujourd'hui, il « sauterait » dans les grandes largeurs.

**M. VITTECOQ :** Cela avait été un travail important pour l'évaluation interne et finalement...

**M. BERGMANN :** Ce travail avait été télécommandé de très haut avec l'argument sous-jacent du report sur les AINS ou sur des médicaments plus toxiques, en cas de retrait du « chondro-sulf ». Personne n'a vraiment cru à cette argumentation. Je pense que si on refaisait le travail, ce que l'on n'a pas envie de faire, on n'arriverait peut-être pas aux mêmes conclusions.

**M. MASSON :** Lors de la présentation des biosimilaires en commission d'AMM, nous avons eu deux sortes d'avis par rapport à la nécessité de la clinique. En fait, ce n'était pas clair. En tout cas, il y avait une contradiction (comme tout est enregistré maintenant, c'est facile de le vérifier) dans la discussion. Mon avis est que l'on peut s'arrêter là et demander plus. Que peut-on demander ? Cela dépend du réglementaire ; il s'agit de la question du biosimilaire.

**M. VITTECOQ :** Le réglementaire est assez clair : c'est de la clinique.

**Evaluateur de l'Afssaps :** On veut en effet des études comparatives avec le produit de référence et un groupe placebo, car ces produits ne sont pas tellement efficaces. En effet, on ne peut pas les doser, donc sur le plan cinétique, cela n'apportera pas de... De toute façon, c'est un biosimilaire.

**M. BERGMANN :** D'où l'importance de la façon de faire la réponse à la firme. Si on laisse entrouvert, la firme va dire qu'elle a trouvé une nouvelle méthode de dosage de la chondroïtine très performante et qu'elle a ainsi répondu à la demande de la commission.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Oui, j'ai bien compris.

**M. VITTECOQ** : Je pense qu'il n'est pas nécessaire de demander de la cinétique. Par contre, la clinique est nécessaire. De toute façon, il faut qu'il y ait le prérequis du...

**M. MASSON** : La cinétique serait indispensable. Encore faut-il savoir le pourcentage de produit absorbé, ce qui se passe au niveau du sang et ce qui vient dans la cavité articulaire. Pour un des médicaments, des valeurs sont données dans le Vidal, chez l'animal et chez l'homme. Il est vrai que ce n'est pas facile.

**M. VITTECOQ** : D'accord. Donc, c'est non. Que nous reste-t-il à faire ? Les radiopharmaceutiques ? L'homéopathie ? Je ne sais pas si nous avons quelqu'un. Nous passons à la radiopharmaceutique.

- **Autorisation de mise sur le marché et modifications d'AMM de médicaments de diagnostic et radiopharmaceutiques**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Pour la radiopharmaceutique, il faudrait que M. CLAUDE sorte.

Je précise que pour le dernier dossier (Teceos), M. OUSTRIN sera remplacé par M. GARDETTE.

**M. OUSTRIN** : En ce qui concerne l'acide gadotérique de Guerbet, il s'agit d'un avis défavorable pour deux raisons. D'abord, nous avons soulevé de longue date le problème des solutions pour injection en flacon multidose, parce que lorsqu'il s'agit de flacon multidose pour ces injections de produit de contraste, souvent, on met cela en place avec le tubing pour la perfusion. On s'est aperçu qu'il y avait, certes, des valves antiretour sur ces dispositifs ; cependant, des études ont montré que ces valves n'étaient pas efficaces vis-à-vis des virus.

Au départ, on voulait interdire les flacons multidoses, car souvent, on se contente de changer la partie terminale de l'injecteur ; tout le tubing « avant » reste le même, passant d'un patient l'autre. Cela nous paraissait dangereux. C'est pour cela que nous leur avons refait cette remarque pour les présentations à 100 ml qui prévoient une réutilisation du même tubing. Il faudrait que la firme nous fournisse des données sur la sécurité du système. D'autre part, nous avons une harmonisation des RCP pour tous ces produits de contraste gadotérés. Nous avons toujours dit que la dose maximale devait être de 0,2 millimole/kg. Or, la firme prévoit d'aller jusqu'à 0,3 millimole par kilo. On lui a indiqué que ce n'était pas acceptable et qu'il fallait qu'elle se plie à ce qui avait été décidé pour tous. C'est la raison pour laquelle l'avis a été défavorable.

En ce qui concerne Ceretec, il s'agit d'un avis défavorable, parce que le core RCP n'a pas été respecté.

Avant le Ceretec, il y avait l'IASOcholine. Il s'agit d'une traduction du RCP en reconnaissance mutuelle. La firme nous a présenté la traduction française du RCP que nous avons fait corriger parce qu'elle était rédigée dans un français quasi incompréhensible, du moins pour les gens qui parlent français. La firme nous a donné une traduction convenable du RCP.

En ce qui concerne Ceretec, nous vous proposons un avis défavorable parce que le core RCP n'a pas été respecté. Il y a, depuis longtemps, un core RCP bien établi que tout le monde respecte. Il faut donc que la firme s'aligne dessus. C'est la raison pour laquelle nous leur avons donné un avis défavorable. De plus, il y a une contradiction au niveau de l'activité maximale, nous avons 500 mégabecquerels en 4.2, alors qu'en 4.8, nous avons 555 mégabecquerels ; on n'en connaît pas la cause. De plus, certaines notations ne sont plus conformes à la pharmacopée européenne. On demande à la firme de revoir le RCP afin de le mettre en conformité avec les textes et d'être un petit peu plus homogène.

Il s'agissait donc d'une modification d'AMM.

Pour le Micropaque, il s'agit aussi d'une modification d'AMM qui avait initialement reçu un avis défavorable. Nous avons fait quelques remarques lors de leur passage précédent. Ils en ont tenu compte. Les réponses ont été intégrées dans le RCP. L'avis défavorable a donc été levé.

En ce qui concerne Prohance, il s'agit d'une série de produits injectables de gadotéridol. Ils demandent une modification du RCP suivant des PSUR vus en *worksharing*. Cette modification n'est pas du tout justifiée. De plus, elle est beaucoup moins claire que dans l'ancienne rédaction. On leur demande donc de garder l'ancienne rédaction et de ne pas modifier ce RCP.

En ce qui concerne Ultra Technetow, il s'agit d'une solution de pertechnetate de sodium servant à marquer des trousseaux radiopharmaceutiques. L'avis est favorable. Ils ont répondu à un avis défavorable que nous avons exprimé dans notre réunion de septembre. Nous avons eu des réponses à nos questions. Nous vous proposons donc un avis favorable à cette demande.

Ensuite nous avons une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée pour le gadopentétate de diméglumide. Il s'agit d'un avis favorable. Cela concernait une mise en conformité avec les textes européens sur les agents de contraste. Il n'y a aucun problème.

Il en est de même pour le Magnegita qui posait le même problème et a obtenu la même réponse.

Ensuite, nous avons des modifications de l'AMM sur le plan pharmaceutique. En ce qui concerne le Cardiolite, il s'agit d'une introduction d'un nouveau site de fabrication. Celui-ci a parfaitement été validé, comparé aux sites de fabrication existants. Nous n'avons décelé aucun problème. Nous vous proposons donc un avis favorable.

En ce qui concerne le chlorure d'indium 111 de Covdien-Mallinckrodt, la firme veut remplacer le contrôle de la stérilité, selon la pharmacopée européenne, c'est-à-dire par libération paramétrique. Cette libération paramétrique a bien été validée sur un certain nombre de lots de taille normale, de taille commerciale. Nous vous proposons donc un avis favorable.

En ce qui concerne Glcotrace, il s'agit d'un changement purement administratif.

Pour Métatrace, la firme nous propose de changer le T0 pour la durée d'utilisation. Le T0, en radiopharmaceutique, est généralement la fin de la fabrication. Le T final, soit la date de péremption, est T0 + 12 heures ou T0 + 24 heures, parfois T0 + 6 heures. La firme désire avancer le T0 de 2 heures, soit avant la fin de la fabrication. Cependant, ils prennent un risque, puisque la date de péremption du produit est fixée à T0 + 12 heures. La firme rapproche donc la date de péremption de la date de fabrication, « tant pis pour eux ». Ils réduisent de deux heures le temps d'utilisation. Ils prennent un risque industriel, « tant pis pour eux ». En tout cas, nous n'avons pas de raison technique ou scientifique de nous y opposer.

Je laisse la parole à M. GARDETTE.

**M. GARDETTE** : Merci, M. OUSTRIN.

Le dernier produit du groupe radiopharmaceutique est Teceos qui est un produit enregistré en 1992 et qui a demandé une mise au format ICTD en 2011. A l'occasion de cette mise au format ICTD, sept variations de type 1 ont été déposées. L'ensemble de l'avis est favorable, sauf pour une des variations qui consistait à augmenter la marge pour l'eau résiduelle que le laboratoire voulait voir fixée à 2 mg et pour laquelle les données ne permettent pas d'assurer la stabilité du produit. Il s'agit donc d'un avis favorable global, sauf pour la variation n° 7 pour laquelle il y a une demande de modification des limites d'eau résiduelle dans le produit. Je n'ai pas d'autre commentaire.

**M. VITTECOQ** : S'il n'y en a pas d'autres, on va dire que c'est approuvé.

*Vote : Avis favorable.*

**M. VITTECOQ** : Que nous reste-t-il ? Le groupe pharmaceutique. Pour le groupe pharmaceutique, il n'y a rien de particulier. Y a-t-il des commentaires sur les dénominations ? S'il n'y en a pas, c'est tout.

Peut-on considérer que tous les points à l'ordre du jour sont approuvés ? Etes-vous d'accord ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je voulais juste préciser que pour le dossier générique cystine, Vitamine B6 Biogaran, M. MARZIN ne peut pas participer au débat et que pour le reste, les gens sont sortis, s'ils avaient des conflits d'intérêts.

**M. MARZIN** : Pour l'homéopathie.

**M. VITTECOQ** : Ça y est, ça le reprend.

**M. MARZIN** : Une indication pour le Calendula m'ennuie. L'indication est « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans la cicatrisation des plaies et des brûlures et leur prévention ». Cela a été « retalké » en « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les traumatismes pour la cicatrisation des plaies et la prévention de leurs complications, ainsi que dans les brûlures ». Cela veut-il dire qu'on peut l'utiliser dans tous les types de brûlures ?

**M. GARDETTE** : Oui.

**M. MARZIN** : Cela ne pose pas de problème ? Le patient brûlé sur une grande surface peut prendre cela...

**M. GARDETTE** : Je n'ai pas d'élément de réponse pour les brûlures étendues pour lesquelles il est très difficile d'utiliser un produit homéopathique.

**M. MARZIN** : Ne pourrait-on pas indiquer « brûlures de surface limitée » ou quelque chose de similaire ?

**M. GARDETTE** : Il existe, pour des produits topiques autres qui ont des AMM, des libellés qui limitent l'indication aux brûlures superficielles de faible étendue ; ce qui peut être une des propositions que l'on peut suggérer au groupe homéopathie.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Qu'en est-il des autres points à l'ordre du jour, M. VITTECOQ ?

**M. VITTECOQ** : Ils sont approuvés.

**MEMBRES PRESENTS :**

**Président :**

M. Daniel VITTECOQ

**Vice-présidents :**

M. Jean-François BERGMANN

<b>MEMBRE TITULAIRE</b>	<b>MEMBRE SUPPLEANT</b>
	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M. Serge BAKCHINE	
M. Jean-François BERGMANN	
M. Marc-André BIGARD	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Jean DOUCET	
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. François LIARD	
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	M. Michel GUERBET
M. Charles MASSON	
M. Jean OUSTRIN	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
<b><u>REPRESENTANTS DES ACADEMIES</u></b>	
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Jean-Paul TILLEMENT
	M. Joël GUILLEMAIN

**Membres de droit**

Représentant du DG de l'Afssaps: Monsieur Jean GARDETTE

**Invitées : HAS**

Représentante de l'HAS

**Participant externe : ATU de Cohorte**

Représentante de la Ligue nationale contre le cancer