

Commission d'AMM du 20 décembre 2012

VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 17 minutes.

M. VITTECOQ : Je vous propose de commencer notre séance. Aujourd'hui, elle est un peu particulière puisque c'est la dernière.

Evaluateur de l'ANSM : Le quorum est atteint. Je rappellerai les liens d'intérêts au fur et à mesure.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°529 du 6 décembre 2012**

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des commentaires particuliers ? S'il n'y a pas de commentaires, il est approuvé.

- **Point d'information sur l'arrêt de commercialisation du vaccin monovalent Rudivax**

M. FERRY : Historiquement, Rudivax est le seul vaccin monovalent contre la rubéole de Sanofi Pasteur. Au mois de septembre 2011, Sanofi Pasteur nous avait informés de son intention d'arrêter la commercialisation de Rudivax en France.

En particulier, le problème posé était celui de la vaccination des femmes en post-accouchement, séronégatives pour la rubéole. Le comité technique des vaccinations conseille leur vaccination immédiatement après l'accouchement, de façon à avoir une meilleure couverture vaccinale. Une fois que les femmes ont quitté la maternité, il est difficile de les vacciner.

Le Groupe de Travail Anti-infectieux (GTA), qui s'était réuni le 14 novembre, avait considéré qu'il était préférable d'utiliser un vaccin monovalent atténué contre la rubéole plutôt que le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) du fait qu'il y avait une possibilité de transmission des virus dans le lait maternel ; transmission qui, pour la rougeole, a été uniquement démontrée dans la maladie de Carré chez le chien. C'est un virus équivalent à celui de la rougeole. Comme cela avait été dit lors de la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de février, il était préférable de garder le vaccin monovalent anti-rubéole en France.

On a reçu, le 30 mars, une lettre de Sanofi Pasteur nous indiquant que, pour différentes raisons qui tenaient à la fois de difficultés techniques de production du vaccin et de difficultés économiques – conserver la production de ce vaccin dont l'utilisation en France se limite à 45 000 doses par an leur coûtait à peu près 800 k€ – ils gardaient leur décision d'arrêter la commercialisation.

Nous avons reçu un courrier d'information à destination des professionnels de santé. On leur a fait une lettre pour répondre que le courrier allait être de leur seule responsabilité. On n'endossait pas la responsabilité de l'arrêt de la commercialisation.

Ceci étant, il faut bien reconnaître que, sur le plan de la santé publique, cela ne pose pas réellement de problèmes dans la mesure où l'un des vaccins ROR a une AMM européenne. En ce moment, il y a une procédure de remaniement des AMM européennes qui considère que l'on peut utiliser le Priorix et le M-M-Rvaxpro dans les indications de vaccination de la femme en post-accouchement, avec une précaution particulière lorsque l'enfant est immunodéprimé. Lorsque le nouveau-né est immunodéprimé, il y a un rapport bénéfice / risque à prendre en compte. Lorsque l'enfant n'est pas immunodéprimé, cela ne pose pas de problèmes au niveau des AMM européennes d'utiliser ce vaccin dans ces indications-là.

M. VITTECOQ : Vous disiez que le besoin en France est limité. Comment cela se passe au niveau international, il y a d'autres vaccins ?

M. FERRY : Au niveau international, ce sont les ROR qui sont utilisés sans qu'il y ait de problèmes particuliers. C'est fait ailleurs. La problématique se pose pour les femmes qui seraient séronégatives pour la rubéole ainsi que pour la rougeole. A ce moment-là, il n'y aurait aucune protection pour la transmission du virus de la rougeole. Le Comité Technique des Vaccinations (CTV) avait recommandé de ne pas faire les sérologies avant la vaccination. On pourrait imaginer de faire des sérologies et de vacciner en fonction de la sérologie. Toutefois, cela alourdirait le processus, sachant que ce sont des femmes qui sont en post-accouchement à la maternité et que le but est de les vacciner avant qu'elles ne quittent la maternité. Après, c'est tardif. D'autant plus que, comme toutes les femmes n'allaitent pas, cela serait limité aux femmes qui vont allaiter les enfants.

M. VITTECOQ : Mme BONGRAND trouvait que la communication autour de l'arrêt de commercialisation n'avait pas été très forte. Qu'est-ce que vous en dites ? Qu'est-ce qu'il y a eu comme information ? Elle l'a appris à travers la maternité.

M. FERRY : On attendait de voir ce que Sanofi Pasteur allait faire. Ils nous ont proposé un courrier à destination des professionnels de santé. Il faut que ce courrier soit diffusé. La question était de savoir s'il était diffusé avec l'aval de l'ANSM ou pas. Il a été décidé de laisser ce courrier se diffuser mais sous la seule responsabilité de Sanofi Pasteur.

M. DETILLEUX : On se demande pourquoi on avait insisté pour qu'il soit maintenu sur le marché s'il y avait si peu d'arguments pour le faire. C'est du passé. Je suis surpris que l'on n'approuve pas publiquement cette mesure. Soit il y a une information avec l'aval de l'ANSM soit c'est bizarre. C'est une question de vaccination des femmes en post-accouchement. Elles sont sensibles. Cette sensibilité est légitime. Si nous approuvons cette mesure, elle doit être accompagnée d'une approbation claire de l'agence. Je trouve qu'une initiative purement industrielle est bizarre. Je souhaite que l'agence détermine et sorte du bois.

M. FERRY : C'est le but de ce point d'information. Pour l'instant, l'avis du GTA et de la dernière commission d'AMM étaient plutôt négatifs sur cet arrêt de commercialisation. Si aujourd'hui, la commission d'AMM décide que l'on peut néanmoins entériner cet arrêt de commercialisation, l'agence est tout à fait disposée à soutenir ce courrier ; sachant qu'encore une fois, la décision d'arrêt de commercialisation a été prise par Sanofi Pasteur contre l'avis du GTA et de la commission d'AMM de février. Il n'y a pas de problèmes pour nous si l'avis de la commission est aujourd'hui de dire : « On prend acte ». S'il faut soutenir ce courrier dans un but d'information des professionnels de santé, cela ne nous pose pas de problèmes non plus.

M. VITTECOQ : La question que je vous ai posée était : quelle est la situation internationale ? Je comprends de ce que vous nous avez dit que finalement, la France est quasiment un des seuls pays à avoir cette stratégie-là. Donc, à un moment, il faut savoir regarder dans ses rétroviseurs.

M. ARMENGAUD : Je profite de cette dernière séance pour faire une petite remarque. Ce n'est pas du tout par rapport au vaccin mais plutôt une question de santé publique. A l'heure du mariage pour tous, des grossesses qui sont devenues des événements relativement rares dans la vie d'une femme (1,7 par femme en France, première grossesse à 30 ans...), comment se fait-il que l'Etat ne décide pas de faire de vraies campagnes de prévention ? Avant d'engager une grossesse, on peut peut-être se poser la question du statut sérologique des femmes. On ne se pose pas la question de les vacciner parce qu'elles sont négatives. On le fait au moment du diagnostic de la grossesse (au premier ou au deuxième mois). On va dire : « Tiens, toxoplasmose négative, rubéole négative... il va falloir faire attention ». Il y a un vrai travail à faire en amont de la première grossesse.

M. VITTECOQ : ... et pour la réintroduction de la visite prénuptiale.

M. ARMENGAUD : Ce n'est pas pour revenir sur le mariage mais juste pour dire qu'il y a là une information qui serait bonne à diffuser, à côté de régler simplement un problème de changement de vaccin. Toutefois, on n'est pas là pour faire de la santé publique, apparemment.

M. FERRY : On a aussi trois points sur trois modifications de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour trois vaccins : le Tetravac-acellulaire, le Pentavac et le Vaccin rabique Pasteur. Ce sont des modifications de RCP qui ne posent aucun problème, simplement des mises en conformité.

M. REVEILLAUD : Je ne suis pas tellement d'accord sur le mode d'administration. Sur le Pentavac, le Tetravac et le Vaccin rabique, dans le mode d'administration en 4.2, c'est complètement aberrant. Il faut administrer le Pentavac dans la cuisse chez le nourrisson et le deltoïde chez l'enfant. Pour le Tetravac-acellulaire : dans la cuisse pour le nourrisson et le deltoïde chez l'enfant de cinq à treize ans. Pour le vaccin rabique, c'est encore plus compliqué et curieux : dans la cuisse jusqu'à douze mois et le deltoïde ensuite. Il ne faudrait pas harmoniser tout cela ? Savoir jusqu'à quand le nourrisson va... parce que l'on ne respecte pas cela. Ce n'est pas clair : trois modes d'administration différents en fonction des âges qui ne sont pas définis.

M. FERRY : Vous avez raison sur ce point. Je ne sais pas si l'évaluateur de l'ANSM a un avis sur la question. Il est vrai que l'antirabique n'est pas non plus le vaccin qui est très utilisé aujourd'hui, néanmoins...

Evaluateur de l'ANSM : Pentavac est un vaccin pour le nourrisson avec un rappel à 16-18 mois. En effet, on peut harmoniser. Ce n'est pas un problème.

M. VITTECOQ : M. FERRY, quelle est votre nouvelle place maintenant à l'agence ? Entre autres puisque l'on parle des vaccins, est-ce que le groupe vaccins est constitué ?

M. FERRY : Le groupe vaccins est en cours de constitution. Le premier tour des jurys d'experts a eu lieu. Dans la nouvelle organisation, je suis responsable de la direction des produits issus du corps humain, médicaments des thérapies innovantes, vaccins et médicaments dérivés du sang. Il est vrai que les vaccins constituent un sujet important par les temps qui courent. On a pas mal de problématiques qui émergent en ce moment.

▪ Demande d'ATU de cohorte

Evaluateur de l'ANSM : Je vais vous parler d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte de la bio-détersion. Ce sont des larves de mouches pour les plaies. Le laboratoire est Biomonde. Les larves sont soit dans des petits sachets – il y en a 50, 100, 200 ou 300 par sachet – soit en vrac, avec 100 ou 200 larves dans des petits flacons. L'indication demandée est la détersion des plaies chroniques (plaies diabétiques, escarres, plaies postopératoires déhiscentes, ulcères de la jambe...). Ces larves ont une action de détersion, de désinfection et stimulent la granulation pour la cicatrisation de la plaie. L'action est essentiellement enzymatique et mécanique.

Le statut de médicament a été accordé en 2004. Il n'y a aucune AMM nulle part au monde. En France, on a des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives depuis août 2006. On en a beaucoup. Environ 150 ATU sont octroyées chaque année, en France. L'utilisation est compassionnelle à l'étranger. On vous a mis les pays chez lesquels c'est utilisé : Allemagne, Finlande, Pays-Bas, Autriche et Malte. Cela représente à peu près 68 000 patients traités entre 1995 et 2007.

L'efficacité a été essentiellement mise en évidence à partir d'une étude multicentrique qui comparait, soit les larves en sachet, soit les larves libres, *versus* un gel hydratant sur 267 patients. Le critère principal était la cicatrisation complète. Il y avait des critères secondaires. Aucune différence n'a été mise en évidence sur le critère principal. Il y a tout de même un délai de cicatrisation plus court pour les larves (236 jours). Toutefois, ce n'est pas significatif. Par contre, sur le délai de débridement (détersion) du produit, les larves ont montré une différence significative par rapport au gel. Il y aurait même un débridement plus rapide avec les larves libres qu'avec les larves en sachet.

Il existe des études rétrospectives sur des effectifs qui vont de 6 à 50 patients. Elles sont comparatives et montrent l'effet du produit. Toutefois, c'est rétrospectif. *Versus* les pansements traditionnels, il y a toujours une diminution de la surface de l'ulcère qui est en faveur des larves. Toutefois, ce n'est pas de niveau de preuve très élevé.

C'est un produit qui est bien toléré. Il peut y avoir une douleur ou des saignements au niveau de l'application, une réaction allergique, une fièvre, quelques problèmes psychologiques parce que l'on met des larves sur les plaies. Une odeur désagréable a été constatée.

On l'a passé au groupe dermatologie qui est favorable à accorder une ATU de cohorte dans l'indication détersion des plaies chroniques, avec un recueil des données et un rapport de synthèse qui seraient fournis à l'agence tous les trois mois. C'est réservé à l'usage hospitalier.

Le but de notre démarche est surtout de signer beaucoup moins d'ATU nominatives. On aimerait faire basculer ce processus en ATU de cohorte.

M. LIEVRE : Quand on regarde la seule étude randomisée, on nous dit : *hazard ratio* pour la guérison : 1.13 ; intervalle de confiance : 0.76 à 1.68.

On ne peut pas se décider. Peut-être que cela augmente le temps de guérison de 24 %, peut-être que ça le diminue de 68 %... On ne sait pas où est la vérité. Ainsi, on ne peut pas se décider sur le critère principal.

Il reste un critère secondaire pour lequel il y a une différence, c'est le temps de débridement. Toutefois, on peut toujours s'interroger. S'ils ont choisi comme critère principal le délai de guérison, c'était peut-être pour une bonne raison. Ce n'est pas ce qui était, dans la pathologie visée, le plus pertinent. Maintenant, on nous dit que c'est le temps de débridement. C'est curieux.

Quand on regarde la douleur par rapport à la référence (hydrogel 12,5 %) : on est à 16,7 % de douleur avec les larves en sachet et à 14,6 % avec les larves libres. 16,7 % signifie que chaque fois que l'on traite 100 personnes, cela fait quatre de plus qui ont mal. Je passe sur le reste. On peut s'interroger sur la pertinence d'une ATU de cohorte. Est-ce que c'est une maladie grave ? Est-ce que c'est une maladie rare ? Est-ce qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique ?

Evaluateur de l'ANSM : C'est utilisé en échec des autres traitements. Toutefois, il est sûr que ce n'est ni rare ni grave.

M. LIEVRE : En plus, d'après l'expertise pharmaceutique, il y a un risque, au moins théorique, de contamination virale. Les larves sont produites sur du foie de porc. On peut se poser la question de savoir si l'on maîtrise absolument toutes les contaminations virales possibles.

Evaluateur de l'ANSM : Certes, ce n'est pas une pathologie rare. Cependant, sur le plan de la gravité, les patients qui ont été traités – grosso modo, 800 patients ont été traités par ces larves depuis cinq ou six ans – ont tous des plaies chroniques depuis très longtemps ; des plaies très importantes qui n'arrivaient pas à cicatriser depuis des mois et des mois malgré l'application d'hydrogel, malgré les détersions mécaniques, malgré toutes les thérapeutiques qui pouvaient être utilisés. Dans ce contexte-là, cela a permis une cicatrisation de ces plaies chroniques pour beaucoup de patients.

On peut discuter sur les résultats des essais qui ont été menés en vue de déposer une AMM. Certes, l'ATU de cohorte est demandée pour éviter des ATU nominatives. Cela n'est pas une raison suffisamment acceptable en termes d'octroi d'ATU de cohorte. Néanmoins, ce produit va arriver avec une demande d'autorisation de mise sur le marché. Ainsi, la caractéristique de ces patients qui, au bout de plusieurs années de plaies, arrivent à cicatriser, peut faire penser qu'il y a un bénéfice à utiliser ces larves. Finalement, les effets indésirables sont assez mineurs.

M. DOUCET : Votre intervention est intéressante. Cela n'apparaît pas dans le dossier. On y parle uniquement de plaies diabétiques, d'escarres, de plaies postopératoires déhiscentes, d'ulcères de la jambe, sans la notion de leur ancienneté. L'indication ne correspond peut-être pas totalement à la réalité dans laquelle cela a été essayé. Je suis très perplexe. C'est complémentaire de ce que vous avez dit mais sur d'autres arguments.

Le nombre d'études est extrêmement limité sur des pathologies qui sont fréquentes : pieds diabétiques, escarres... Est-ce que les cliniciens y croient ? J'avoue que je n'y connais rien dans les nouvelles modalités. Je peux être expert puisque je ne suis pas compétent en la matière. Je n'ai pas de lien d'intérêt. Je ne suis pas dermatologue. Toutefois, ça m'intéresse beaucoup. C'est novateur. Dans des réunions, des congrès, il y avait toujours des *posters* là-dessus. Le nombre d'études est extrêmement limité, avec un nombre de patients qui, par moment, est ridiculement faible. Il y a quelque chose qui se pose derrière cela. Finalement, l'intérêt et l'extrapolation possible des résultats, j'en doute.

L'application de ces larves est déconseillée en cas de terrain ischémique. Quand on voit des escarres ou des pieds diabétiques, la plupart du temps, il y a une situation ischémique. On est complètement dans l'ischémie. Cela va déjà limiter les indications.

Troisième chose, les notions sur la tolérance sont extrêmement approximatives dans le texte. Il y a des choses qui sont un peu curieuses. Il n'existe pas de rapport sur l'incidence de réactions allergiques. Dans certains cas, un saignement était observé. Il y a très peu d'informations claires sur ce genre de chose. Je ne reparle pas du risque viral. De toute manière, c'est non exclu. Depuis le temps que ce produit existe, est-ce qu'il n'y aurait pas pu y avoir quelque chose de plus précis en ce qui concerne le mode d'action, notamment sur le plan de la désinfection ? Cela me semble un peu léger sur le plan des renseignements.

Puis, il manque un élément majeur. Ce produit avait une ATU nominative. Quel est le résultat de cette ATU nominative ? Sur les 800 patients qui avaient eu cette ATU nominative, on doit bien avoir des résultats pour pouvoir passer, éventuellement, à une ATU de cohorte ou à une AMM.

Ainsi, je ne comprends pas que d'un côté, on a l'impression que c'est un médicament qui peut apporter beaucoup – ce que j'ai lu me semblait curieux et intéressant – et que de l'autre, on a l'impression que finalement, personne ne s'en sert. On va dire que les ATU nominatives ralentissent les démarches pour avoir le produit... il n'en demeure pas moins qu'il y a un réel problème. Ce dossier n'est pas cohérent.

M. VITTECOQ : Sur les caractéristiques des ATU ou l'exploitation que l'on peut en faire ?

Evaluateur de l'ANSM : Aujourd'hui, pour cette spécialité, exploiter les ATU qui ont été faites depuis environ six ans est pratiquement impossible. Deux laboratoires ont développé des larves : l'un en Angleterre et l'autre en Allemagne. Au fil des années, les laboratoires ont fusionné. La fabrication a changé. Recueillir des données sur le territoire français avec les ATU nominatives qui ont été faites depuis six ans et

rechercher les informations ne sont pas possible matériellement ; ce d'autant qu'il n'y avait pas de représentant sur le territoire du laboratoire et donc, aucune possibilité, *via* un laboratoire, de recueillir toutes les données et de les analyser. Ainsi, en termes de remontée et d'analyse précise de ce dossier, ce n'est pas possible.

C'est justement pourquoi, aujourd'hui, cette ATU de cohorte pourrait être intéressante – si toutefois on va jusqu'au bout – dans le sens où, comme toute ATU de cohorte, il va y avoir un protocole d'utilisation thérapeutique. Désormais, il y a un laboratoire sur le territoire qui va pouvoir analyser ces données avec une remontée d'information tous les trois mois comme cela a été proposé. C'est justement l'occasion de pouvoir le faire.

La détersion des plaies et des plaies chroniques dans certains services hospitaliers est un problème majeur en termes de nécessité d'anesthésie des patients. C'est une alternative intéressante qui permet de faire avancer.

M. DETILLEUX : Je rejoins les remarques qui ont été faites. C'est un dossier tout à fait digne d'intérêt sur une question importante : les plaies. Le contenu du dossier me trouble. Du coup, notre décision fait problème.

D'abord, il a été souligné que l'étude a été faite uniquement « sur des plaies d'ulcères de jambe veineux ou artériels veineux » alors que l'indication proposée est beaucoup plus large. L'étude ne porte que sur un type de plaie qui est très particulier par la chronicité, par l'importance des troubles trophiques (d'origine ischémique ou non). Ce sont d'ailleurs les plus difficiles à cicatriser. L'extension d'indication à partir d'une expérience unique me paraît problématique.

Deuxième remarque, je ne sais pas ce qu'est le comparateur (l'hydrogel). Il y a toutes sortes de pansements modernes. Les progrès en matière de pansement ont été absolument remarquables depuis une quinzaine d'années, pour autant que ce soit bien mis en œuvre. Là, on n'est pas du tout renseigné sur le comparateur. On ignore absolument si le comparateur choisi a été optimal dans ses caractéristiques et mis en œuvre dans des conditions également optimales. L'absence de précision sur le comparateur est extrêmement gênante.

Troisièmement, je suis troublé par le fait qu'il y ait une différence importante sur ce que l'on appelle le débridement, qui n'est pas du tout la cicatrisation. Ceci peut-être s'expliquer par le caractère particulier de ces plaies d'ulcères chroniques. Il y a là également un élément qu'il faudrait expliquer. Est-ce que les différences de débridement très importantes – ce sont les seules différences marquées – pourraient s'observer dans d'autres plaies, notamment post-chirurgicales ? Il s'agit notamment de plaies en réanimation chirurgicale extrêmement difficiles à traiter, très différentes des ulcères.

Le dossier n'est pas bon alors que cette question est pleine d'intérêt et mériterait d'être évaluée de façon beaucoup plus sérieuse. Ainsi, la question que je me pose est : est-ce qu'une ATU de cohorte, avec les conditions de mise en œuvre qui l'entourent, va nous apporter les renseignements de la qualité que l'on souhaiterait, à travers des études bien faites et bien écrites ? Ce n'est pas le cas du dossier qui nous est présenté.

M. DIQUET : Je reviens sur l'avis du groupe dermatologie. En matière de vocabulaire, le groupe dermatologie a dit : « On peut l'utiliser chez les patients pour lesquels les traitements classiques ne sont pas adaptés. » Cela ne veut pas dire en cas d'échec. L'indication retenue à la fin est : « Les larves sont indiquées pour la détersion... » Ainsi, ma question est : quelles sont les méthodes classiques et quelle est la définition d'une inadaptation au traitement classique ?

M. LIEVRE : Pour revenir sur ce que M. DETILLEUX disait, autant pour une maladie rare, il est intéressant de donner une ATU de cohorte parce que l'on va avoir de l'information et qu'il est difficile de faire une étude correcte (randomisée) dans de bonnes conditions randomisées ; autant, là, les patients ne manquent pas. Des ulcères variqueux, des pieds diabétiques, des plaies chirurgicales qui cicatrisent mal, il y en a beaucoup. Ainsi, je ne vois pas pourquoi on se priverait de demander éventuellement à la firme de réaliser l'étude qui serait convaincante dans la bonne population et qui conduise à une indication vraiment précise alors que là, c'est extrêmement large.

M. BERGMANN : C'est la dernière fois que l'on vient. On va se lâcher. On va profiter. Je ne comprends pas cette agence et cela, depuis longtemps. Qu'est-ce que vous avez comme drôle d'idée de venir aujourd'hui à nous, les vieux singes, proposer un truc aussi foireux ? Vous êtes complètement hors des normes. Vous n'êtes pas dans la définition de l'ATU : ce n'est pas pour une maladie grave sans alternative.

On parle là d'un médicament qui a déjà été donné à 63 000 malades en Allemagne et en Angleterre avec zéro données. Il n'y a même pas de dossier d'AMM qui soit déposé. On va attendre une AMM nationale en Allemagne pour après, attendre une reconnaissance mutuelle. On est dans le désert. On est dans la non-

légalité absolue. Attendez tranquillement que l'on disparaisse. Attendez pour proposer un truc aussi foireux ? Vous êtes complètement hors des normes. Vous n'êtes pas dans la définition de l'ATU. Ce n'est pas pour une maladie grave sans alternative.

Vous êtes dans un médicament qui a déjà été donné à 63 000 malades en Allemagne et en Angleterre avec zéro donnée. Il n'y a même pas de dossier d'AMM qui est déposé. On va attendre une AMM nationale en Allemagne pour après, attendre une reconnaissance mutuelle. On est dans le désert. On est dans la non-légalité absolue. Attendez tranquillement que l'on disparaisse. Prenez la commission consultative des ATU qui va être nommée en janvier, qui ne sera que consultative. Fourguez-lui votre ATU de cohorte mais ne venez pas essayer de demander à nous, les vieux singes, un accord sur un truc qui est complètement hors de la norme. Votre demande est provocatrice.

En plus, ce médicament ne marche pas. Ça marche mieux avec les larves libres qu'avec les larves en sachet et vous nous demandez une ATU sur les larves en sachet. Le critère principal ne sort pas. Le critère secondaire qui est la détersion a un comparateur (l'hydrogel) qui n'est pas un produit de détersion mais un produit de cicatrisation. C'est honteux. Pourquoi voulez-vous que l'on soit d'accord ?

M. VITTECOQ : Si je peux rajouter à ce que dit M. BERGMANN, j'ai été interpellé en regardant la première page. Il y est marqué : « Sous le premier empire, LARREY, chirurgien de la grande armée observa que les larves présentes sur les plaies amélioraient la formation du tissu de granulation. » Pour ceux qui étaient à ma remise de légion d'honneur, il y a deux ans, on m'a offert toutes les œuvres du Baron LARREY. J'y suis retourné pour voir. Il n'a pas donné suite, en fait.

Sur le fond, je suis d'accord avec vous. Dans le message récent que je vous ai envoyé, il apparaît à quel point les ATU me paraissent importantes pour la santé publique. On a dit que l'on essayait de faire en sorte, dans nos derniers mandats, que les dernières ATU qui traînent depuis des années et des années soient épurées. Pour celle-là, si jamais on était tenté de dire oui, l'agence partirait dans un truc très long. On va changer de formatage à partir du début de l'année prochaine. Notre débat montre les limites des groupes de travail. On demande l'avis d'un groupe de travail dermatologie. Toutefois, sur le fond, dans un problème comme celui-là, c'est la dermatologie, la gériatrie, le vasculaire, la diabétologie... Il s'agit vraiment de toute une part de la médecine. Il est vrai qu'il y a des éléments très importants. Dans les critères d'évaluation, vous disiez que cela ne ressort pas. Pour moi, les critères d'évaluation (dans le pied diabétique) sont, si l'on est dans un hôpital, la durée de séjour et la consommation d'antibiotique. On sait que c'est une plaie avec tout ce que cela pose comme problème. Je trouve qu'il n'y a vraiment rien qui ressort là-dedans.

Je suis d'accord avec vous quand vous dites qu'il y a un besoin. A force de voir des pieds diabétiques, je suis convaincu que l'on pourrait faire mieux. D'ailleurs, je n'ai toujours pas compris si cela faisait mieux ou pas quand on mettait du sucre sur les plaies. Il y a encore des gens qui trouvent que le sucre, c'est bien. D'ailleurs, je ne sais pas si l'on peut comparer les larves et le sucre ou le miel. Certains ont fait le miel. Faire une ATU de cohorte parce que cela fait moins de boulot pour l'agence, on ne peut pas le soutenir. En tout cas, je ne le soutiens pas.

Je ne sais pas s'il y a des effets de centre. On nous dit qu'il y a 150 ATU. Toutefois, si ce sont deux centres, par exemple, ils pourraient faire un essai. Il y a combien de centres qui demandent ? Ça doit être très marginal. Ainsi, ces gens-là peuvent faire un essai thérapeutique. Le problème est : comment faire un essai thérapeutique ? Ça, c'est autre chose. C'est là où les experts peuvent apporter quelque chose. Finalement, il y a un laboratoire qui veut essayer de vendre quelque chose. Je n'imagine pas une AMM nationale. Si les larves marchaient vraiment, on serait dans l'euro péen. Cela se saurait.

J'ai peur que ce soit un caillou dans la chaussure de l'agence qui soit dur à enlever. Si l'on y rajoute que tout d'un coup, il y a un virus qui sort et que l'on va dire que... En tout cas, s'il y a un vote à faire, je ne voterai pas pour.

M. DOUCET : Je comprends l'argument disant que l'on ne peut pas exploiter les données des ATU nominatives parce qu'il y a eu ceci ou cela. Cela date de 2005, 2006, c'est-à-dire d'hier mais pas de 1980. On avait une méthodologie, il n'y a pas si longtemps, qui ne changera peut-être pas là-dessus, qui fera que l'on n'arrivera jamais à exploiter les données pour lesquelles il y a des obligations réglementaires. Cette histoire me rappelle un dossier que l'on a vu au niveau du groupe Diabétologie, Endocrinologie, Urologie et Gynécologie (DEUG) où il y avait une ATU de cohorte. Quand on a demandé les résultats des données, on ne les avait pas. Ce n'est pas la peine de faire des ATU dans ce cas-là ; autant délivrer le médicament et puis, on fait n'importe quoi.

C'est un petit peu dommage de voir qu'il y a des cliniciens qui passent du temps à remplir leurs demandes ; vous passez du temps à les analyser au niveau de l'agence ; finalement, personne ne les exploite. C'est extrêmement dommage. Il faudrait que cela change.

M. GARDETTE : La structure même de l'ATU nominative ne permet pas un recueil standardisé, exhaustif et exploitable des données. On espère qu'avec les ATU de cohorte standardisées, on aura ce type de recueil même s'il ne s'agit pas d'études qui puissent conduire directement à une AMM. Il faut bien distinguer l'ATU de cohorte, qui est là pour structurer une utilisation compassionnelle des produits, des études faites pour des dossiers d'AMM. On aura beaucoup plus de chance de rassembler des renseignements qui soient utiles en termes d'efficacité et surtout de tolérance des produits, dans le cadre des cohortes que dans les nominatives.

M. VITTECOQ : Dans la tolérance, éventuellement... oui ! Dans l'efficacité... non ! Là, on tombe sur le problème de la méthodologie. Si ce truc est efficace, c'est très important. Encore une fois, en tant que chef de service, les durées de séjour d'un pied diabétique, c'est problématique.

M. LIEVRE : En plus, cette interprétation de la loi est discutable. Quand on regarde la dernière loi (du 29 décembre 2011) concernant les ATU, on a la possibilité de demander un suivi aussi bien pour les ATU nominatives que pour les ATU de cohorte. Les attendus de la création de ces deux catégories n'ont rien à voir avec une structuration. C'est vraiment la mise à disposition précoce d'un médicament pour lequel on a de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité, pour lequel il y a une demande en cours d'inscription (pour les ATU de cohorte) et pour lequel les patients ne peuvent pas entrer non plus dans un essai de développement. La loi est assez claire là-dessus.

M. VITTECOQ : Je vous propose que l'on passe au vote. Est-ce qu'il y a des gens qui sont favorables à l'ATU ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

Evaluateur de l'ANSM : J'interviens juste pour permettre d'avancer et d'aller jusqu'au bout. L'utilisation de ce produit va, aujourd'hui – le vote est contre – continuer et peut, éventuellement, continuer dans le cadre d'une ATU nominative.

Est-ce que la commission d'AMM, aujourd'hui, est favorable à la poursuite de l'utilisation de ces larves dans le cadre d'une ATU nominative ou ; considérez-vous qu'au vu des données qui sont disponibles aujourd'hui, le rapport bénéfice / risque et l'intérêt du produit dans les ulcères – puisque j'ai entendu quelques-uns qui on dit : « Il n'y a plus de place du tout pour ce produit aujourd'hui » – sont légitimes ou ; est-ce qu'il faut au contraire arrêter les ATU nominatives et pousser le laboratoire à faire des essais cliniques ?

M. VITTECOQ : Sur l'ATU nominative, les experts de la commission d'AMM ne peuvent pas répondre à la question. On ne leur a pas soumis les demandes, tout bêtement. Est-ce que la population est homogène ? Ce que j'ai entendu aujourd'hui, c'est que le besoin existe réellement. Que potentiellement, le produit puisse avoir un intérêt, ce n'est pas exclu. Le problème est qu'il faut un peu de rigueur. Combien de centres ont fait des demandes ?

M. VITTECOQ : Là, il faut descendre dans les demandes d'ATU pour pouvoir aider.

Evaluateur de l'ANSM : Je vais vous présenter une demande d'ATU de cohorte pour l'Enzalutamide Astellas 40 mg capsule molle des laboratoires Astellas Pharma. L'indication qui a été demandée par la firme est le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et qui ont reçu au moins un traitement préalable par docétaxel.

Il s'agit d'une pathologie grave dont le pronostic vital est très réservé au stade métastatique résistant à la castration malgré les traitements récemment approuvés dans cette indication. Le traitement pour ce type de patients, ayant un cancer métastatique résistant à la castration après échec de leur monothérapie, a été initialement le docétaxel, en 2005. Depuis l'enregistrement de ce produit, qui est le premier à avoir montré un avantage en termes de survie, on a vu arriver, ces deux dernières années, des avancées thérapeutiques intéressantes : Jevtana, Zytiga en post-docétaxel et beaucoup plus récemment, il y a eu une extension d'indication pour Zytiga avant docétaxel. Je vais parler simplement du post-docétaxel qui est l'objet de cette demande d'ATU de cohorte pour l'Enzalutamide.

Jevtana a eu une ATU de cohorte et une AMM avec une indication (en 2011) qui étaient à peu près cohérentes chez des patients préalablement traités à base de docétaxel. Zytiga a eu le même type d'AMM large chez les patients dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. Par contre, l'indication de l'ATU de cohorte avait été restreinte. Effectivement, en France, on a l'obligation d'avoir une maladie grave mais également l'absence d'alternatives thérapeutiques. Ainsi, l'indication de l'ATU était restreinte par rapport à celle de l'AMM qui a été ultérieurement octroyée et donc, restreinte en rajoutant : pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques disponibles appropriées.

Xtandi (c'est le nom aux Etats-Unis et celui demandé pour l'AMM en Europe) est l'enzalutamide – a eu une AMM en procédure accélérée en août 2012 aux USA, avec une indication proche de celle qui est demandée pour l'ATU de cohorte (chez les patients qui ont été traités par docétaxel). Il y a également une demande d'AMM qui a été déposée au niveau européen au mois d'août. Je ne peux pas vous parler des résultats de cette évaluation. Elle est en cours. Le premier tour a eu lieu. On attend une réponse de la firme pour le second tour, probablement en début d'année. L'indication correspond également.

Le mécanisme d'action, sans entrer dans les détails de ce produit, est différent des deux produits qui sont approuvés en post-docétaxel. C'est un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs androgènes qui agit à trois niveaux : liaison des androgènes à leurs récepteurs, translocation nucléaire des récepteurs activés et leur fixation sur l'ADN. Le cabazitaxel est un taxane. Par conséquent, c'est une chimiothérapie qui agit en perturbant le réseau de microtubules. L'abiratéronne agit en inhibant une enzyme et donc, en bloquant la production de testostérone. Son effet explique aussi les effets secondaires à type de simulation de production de minéralocorticoïdes.

C'est une étude chez des patients résistant à une ou deux chimiothérapies, dont au moins le docétaxel. Ils ont été randomisés (en deux pour un) et ont reçu l'enzalutamide à la posologie de 160 mg / j (en une prise). L'intérêt ici est que le traitement pouvait être administré avec de la prednisone, comme pour Jevtana et Zytiga. Toutefois, il pouvait également ne pas y avoir d'association. C'est une différence importante. Le critère primaire, c'est la survie globale. Je reviendrai sur les multiples critères secondaires dans les résultats tout à l'heure. A peu près 1 200 patients étaient inclus.

Le critère principal pertinent (survie globale) a montré un effet cliniquement et statistiquement très significatif ; avec une moyenne de survie de 18,4 mois dans le groupe traité actif alors que l'on avait 13,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain de près de cinq mois de survie avec un *hazard ratio* intéressant. Il y a des courbes qui divergent et qui continuent à diverger au fur et à mesure du temps. L'analyse en sous-groupes montre un résultat totalement cohérent et confirme le résultat sur le critère principal.

Il y avait des critères secondaires qui étaient déjà préalablement qualifiés de secondaires principaux et d'autres, qualifiés d'autres critères secondaires. Pour tous les critères principaux, on a également le même type d'efficacité qui est clair et statistiquement significatif, tant sur le délai de progression du *Prostate Specific Antigen* (PSA), sur la survie sans progression radiographique, que sur le délai médian de survenue du premier événement osseux. Ce sont des critères classiques de ce type de protocole.

En ce qui concerne les autres critères secondaires de l'étude, on a également un résultat statistiquement significatif sur ces critères. Il est intéressant de voir ici une amélioration des critères de qualité de vie du *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P). Ce n'est pas toujours très fréquent. Ce type d'amélioration de la qualité de vie est difficile à mettre en évidence dans les essais de cancer, compte tenu du pronostic général du patient qui influe sur l'évaluation de la qualité de vie. Ici, on a des résultats qui sont également significatifs sur l'ensemble de ces critères, y compris les critères de qualité de vie et de douleur.

Les critères tertiaires vont également, pour la plupart, dans le même sens et de façon significative. On a donc, en termes de bénéfice, des éléments suffisants pour estimer que ce produit, dans l'indication proposée par la firme, a démontré un bénéfice clair, tangible et statistiquement significatif.

L'évaluation de la tolérance dans cet essai est difficile dans la mesure où l'exposition des patients est différente. Ils ont survécu plus longtemps dans le groupe enzalutamide et ils ont ou être traités (en médiane) 8,3 mois par le produit actif, alors que ceux du groupe placebo que pendant 3 mois. Ainsi, si l'on regarde les effets indésirables en fonction de la durée d'exposition, les principaux effets sont reflétés sur cette diapositive. Le mécanisme d'action diffère de celui de l'abiratéronne: on n'a pas du tout le même profil de tolérance. On a principalement des effets sur le système nerveux central. J'attire votre attention sur les convulsions, qui sont certes peu fréquentes (0,8 %), mais c'était après avoir exclus tous les patients qui, potentiellement, pouvaient présenter des convulsions dans l'essai. Il va falloir prendre cela en compte. C'est un profil de patients qu'il faudra éviter de traiter aussi bien dans l'ATU de cohorte que probablement dans l'AMM.

Au niveau des associations médicamenteuses, on a proposé un renforcement important du RCP, proposé par la firme compte tenu des données : concernant les traitements abaissant le seuil de convulsions ceci est lié aux effets secondaires sur le Système Nerveux Central (SNC). On a remarqué que l'exposition à l'enzalutamide était peu modifiée par l'effet d'autres médicaments au niveau du cytochrome P450 (CYP)3A4. Par contre, il y avait un effet important en association avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C8. Les inhibiteurs vont augmenter l'exposition au principe actif et diminuer, par contre, l'exposition à l'un des métaboliques qui est actif. Par conséquent, on mettra des mises en garde, en rubrique 4.4, pour ce type d'association.

Il y a un autre point important. L'enzalutamide est un inducteur puissant du 3A4. Il est également un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19. Ainsi, on a considérablement renforcé, dans le RCP que l'on vous propose pour cette ATU de cohorte, les interactions en 4.5. Pour certaines, on les a rajoutées en 4.3 et en 4.4. Ce ne sont pas forcément des choses qui vont être en 4.3 ou en 4.4 dans l'AMM (c'est encore en cours). Toutefois, on a préféré, dans le cadre de l'ATU de cohorte, considérablement renforcer le RCP à ce niveau.

Enfin, in vitro, ce produit est un inhibiteur de la *P-GlycoProtein* (PGP). On n'a pas de données in vivo.

On a discuté de cette ATU de cohorte en groupe de travail. Le groupe a estimé que l'ATU de cohorte, dans l'indication qui était proposée par la firme, n'était pas justifiée dans la mesure où l'on a, en France, dans les ATU de cohorte, une obligation de ne pas avoir d'alternatives thérapeutiques. Cependant, il faut savoir qu'il y a un programme d'utilisation compassionnelle qui est approuvé depuis déjà un certain temps en Angleterre, en Irlande, en Allemagne, en Autriche, aux Pays-Bas et en Italie. Ce programme autorise l'utilisation du produit dans l'indication de la firme, donc dans une indication large. En France, nous avons souhaité proposer un avis favorable, avec une restriction pour coller à la législation sur les ATU de cohorte.

On a également renforcé le RCP par rapport à la proposition de la firme, ainsi que (pour certains points) par rapport au texte proposé par la *Food and Drug Administration* (FDA) car s'agit d'une ATU de cohorte et l'on verra au niveau de l'AMM si cette dernière est plus large, plus souple. On a renforcé, notamment les mises en garde chez l'insuffisant hépatique sévère, chez l'insuffisant rénal sévère et en cas de certaines associations médicamenteuses.

Pour les Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD), les médecins hospitaliers spécialistes en oncologie ou compétents en cancérologie sont habilités à prescrire ce produit. De même que pour toutes les autres ATU de cohorte, on propose des rapports de synthèses tous les trois mois. Au plan pharmaceutique, il reste des points en suspens que je ne vais pas aborder aujourd'hui. On attend des réponses de la firme. Ils proposent un conditionnement sous forme de flacon avec une diminution des antioxydants, alors que dans les essais cliniques et dans l'AMM, on avait/a un conditionnement sous forme de *blister*. Ainsi, il y a différents points qui restent à régler sur la partie stabilité, au niveau pharmaceutique.

Concernant le plan de surveillance de l'ATU de cohorte, au niveau de la demande initiale, il y a un recueil d'information pour vérifier que le patient correspond à ce qui est noté dans le RCP de l'ATU de cohorte. Il s'agit d'une surveillance à 15, 30, 60 et 120 jours puis toutes les six semaines avec, à chaque fois, un examen clinique, une recherche de traitement associé, un bilan biologique identique à la demande initiale et une évaluation de la tolérance de la progression.

M. VITTECOQ : C'est un dossier qui est tout de même différent du précédent. La bonne nouvelle est que le panier de soins s'élargit rapidement dans le cancer de la prostate. Par rapport au dossier précédent, on a plutôt le sentiment que l'on est sur le chemin de l'AMM. Il y en aura certainement une mais est-ce que ce sera pour demain ou pas ? C'est autre chose. La situation de besoin peut exister. Je comprends l'histoire de l'essai compassionnel qui est beaucoup plus large dans le reste du monde. On n'a pas forcément le même système d'ATU que le reste du monde. On l'a déjà vu dans le sida où cela fait une espèce de hiatus. A mon sens, l'intérêt de l'ATU de cohorte est que la communauté des gens qui prennent en charge ces malades va avoir à se positionner dans les RCP et faire tout pour savoir qui peut, au mieux, bénéficier de ce produit. C'est une logique de pré-AMM, pour le meilleur usage, quand l'AMM arrivera dans six mois, un an ou deux ans.

M. ALBIN : L'avis du groupe de travail était plutôt défavorable. L'évaluateur de l'ANSM l'a très bien dit. Par rapport au précédent, le dossier n'est pas si facile que cela. On a affaire à un médicament actif. Indéniablement, le médicament est efficace (avantage en survie globale, qualité de vie, *time to PSA progression*...).

Le problème est le positionnement du médicament. Selon les données de l'étude de la firme, ce médicament a été développé après échec du docétaxel. A ce moment, nous avons à notre disposition deux autres produits actifs (deux mécanismes d'action différents) :

- Jevtana, Service Médical Rendu (SMR) important – Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) III ;
- Zytiga, manipulation hormonale (on empêche la production d'hormone mâle), SMR important – ASMR III.

Ainsi, le problème est que ce médicament est positionné à ce niveau ; qu'a priori, l'ATU est faite pour pourvoir à un besoin. Le problème est de définir le besoin. Clairement, je peux identifier un besoin. On a besoin du médicament. Toutefois, à qui va-t-on le prescrire ? On aura envie de l'utiliser chez des patients

qui ont progressé sous Jevtana ou sous Zytiga. Le problème est que je n'ai pas les données scientifiques qui me permettent de dire que dans cette population de patients, le médicament va fonctionner.

J'ai envie de l'avoir à ma disposition. J'ai des patients à qui je pourrais le prescrire. Toutefois – je regrette – ce sont des patients qui sont résistants, qui sont après échec de thérapeutique. J'ai du mal à définir la population à qui je vais prescrire ce médicament. En gros, ce sont des patients à qui je ne pourrais prescrire ni du Jevtana ni du Zytiga.

M. VITTECOQ : Vous avez la frustration de ne pas avoir la réponse à la question. Malgré tout, le plan de développement du produit a une certaine performance pour arriver à générer toutes ces données-là. Il ne peut pas répondre à toutes les questions. L'intérêt, surtout dans le milieu oncologique – parce que je trouve qu'il y a eu d'énormes progrès dans le milieu oncologique – ce sont les RCP. Ainsi, dans les RCP, on peut imaginer des stratégies de site où tout d'un coup, on déciderait cela. Finalement, vous vous rendez compte de visu si cela marche ou pas.

M. ALBIN : Quand vous dites ça... Comment fait-on dans les demandes d'ATU ? Je mets quoi ? Le critère RCP devient le critère de décision. A la limite, si dans le critère de décision d'octroi de l'ATU de cohorte pour ce patient X ou Y, il faut que le dossier soit validé en RCP, pourquoi pas ? Toutefois, cela devient le critère.

Evaluateur de l'ANSM : Je suis totalement d'accord avec M. ALBIN. Cela fait deux ans que nous recevons des demandes d'AMM pour des produits très intéressants. Les patients peuvent recevoir sept à huit lignes de traitement.

L'autre biais, c'est que – comme l'a dit l'évaluateur de l'ANSM – l'abiratéron est en ce moment évalué en pré-docétaxel. Finalement, les patients peuvent recevoir de l'abiratéron avant le docétaxel, idéalement du docétaxel ; et ensuite, du Jevtana, un autre taxane. Initialement, nous avons souhaité être un peu plus sévère que ne l'a été le *Committee for Medicinal Products for Human use* (CHMP); à savoir, restreindre l'AMM aux patients résistants ou intolérants au docétaxel. Le problème reste qu'il semble compliqué d'administrer un autre taxane à un patient résistant ou intolérant au docétaxel. Si le patient reçoit l'abiratéron avant le docétaxel ; puis le docétaxel en première ligne de traitement ; Jevtana n'est pas forcément la meilleure option pour lui. Dans ce cas précis, l'Enzalutamide arrive en tant qu'option vraiment intéressante.

Evaluateur de l'ANSM : Lors de l'extension d'indication de Zytiga en pré-docétaxel, il y a eu un renforcement important de tout ce qui est mise en garde à cause de la toxicité hépatique de l'abiratéron. On n'a pas de signal d'hépatotoxicité avec ce produit-là. En ATU nominative, on a eu des cas de patients qui ont déjà eu des effets secondaires de grade important sous abiratéron – il y a eu un excès minéralocorticoïde ou un problème hépatique – pour lesquels les médecins ne peuvent pas, d'après le RCP, réinstaurer un traitement par abiratéron.

M. PRUGNAUD : Vous dites que pour l'ATU, on ne sait pas comment positionner le produit par rapport à ce qui existe déjà. Quand le Zytiga va avoir son AMM, vous aurez les mêmes soucis. Il y aura une étude comparative contre placebo mais il n'y aura pas d'étude comparative contre les autres produits. Ainsi, vous allez vous retrouver avec un positionnement qui risque d'être aussi difficile. Certes, à l'heure actuelle, les essais cliniques sont montés avec une succession de lignes de traitement différentes. Toutefois, on reste toujours sur un produit, qui est bien souvent le placebo, pour déterminer l'efficacité. Après, comment vous placerez ce produit-là ? Vous allez vous trouver dans la même situation quand le produit sera autorisé.

M. ALBIN : Le Zytiga a l'AMM et est commercialisé. Comment on fait ? Il y a un problème réglementaire. On peut refaire les choses. Toutefois, le Zytiga a une AMM, jusqu'à ces derniers temps, en post-docétaxel. En tant que praticien de terrain, je l'utilisais en post-docétaxel. Je sais qu'il y a des données publiées à l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), depuis un an, qui montrent que le médicament est intéressant en pré-docétaxel. Depuis quelques temps, il est prescrit en pré-docétaxel, compte tenu de ces données de la littérature qui viennent d'être confortées par la récente obtention de l'AMM en pré-docétaxel. Après, il y a un réglementaire. On essaie de le suivre. Le Zytiga est passé ainsi. Le problème est que l'on rentre là, clairement, dans un problème de stratégie. Acceptez- vous, sur le plan réglementaire, qu'une ATU de cohorte soit donnée et laissez-vous aux acteurs le soin stratégique de donner ce qu'ils pensent être le meilleur médicament ? Dont acte.

M. VITTECOQ : C'est le problème du panier de soins qui s'élargit dans une problématique très compliquée. On a connu cela dans le VIH. Quand on n'avait qu'un médicament, c'était assez simple contre placebo. Quand on en a eu dix, au bout d'un moment, il faut faire des stratégies d'utilisation. Ce sera de plus en plus ainsi dans le cancer de la prostate.

Vous parliez tout à l'heure des ASMR. Les prochains qui vont arriver vont avoir du mal à avoir de meilleures ASMR. Comme ça se complète, au bout d'un moment... voilà ! Finalement, ce qui compte pour nous, en

tant qu'experts à aider l'agence, c'est que les meilleurs soins soient donnés pour le malade. Finalement, c'est la confiance que l'on a dans les prescripteurs. C'est pour cela que la RCP, dans le milieu oncologique, permet d'aider à la future utilisation du produit. C'est un peu une école. Sinon, on attend. Si l'on attend l'AMM, allez... ce sera dans six mois ou dans un an ! En post-AMM, ce serait du bricolage.

Evaluateur de l'ANSM : Lors de l'AMM, on n'a n'avait aucune donnée solide, avec Jevtana ou avec Zytiga en post docetaxel, chez des patients qui avaient progressés ou qui avaient reçu l'abiratéron avant docetaxel. Ainsi, on se retrouve avec trois thérapeutiques qui ont été approuvées (une aux Etats-Unis) en post-docetaxel. Toutefois, pour aucune des trois, on n'a de données solides d'efficacité et de tolérance chez des patients qui auraient été intolérants ou résistants à l'abiratéron en pré-docetaxel.

M. VITTECOQ : Les malades qui entendraient cela diraient qu'ils sont contents que cela s'améliore. Ils constatent que les médecins sont embêtés. Le métier de docteur est difficile. Toutefois, sur le fond principal, il y a une amélioration. Visiblement, c'est un produit qui a un impact sur la survie et tout. Ce n'est pas complètement négligeable. Il doit pouvoir y avoir un retentissement. Cela nous confronte au fait que notre métier est difficile.

M. BERGMANN : On est dans un dilemme archi-classique. Les essais thérapeutiques ne nous donnent pas les réponses dans la situation où la loi nous oblige de donner l'ATU. L'ATU ne peut être donnée que dans les échecs thérapeutiques. Ainsi, je suis entièrement d'accord avec la proposition de réserver ce médicament aux malades qui n'ont pas d'alternatives thérapeutiques, c'est-à-dire qui ne peuvent pas ou qui ont été en échec. On est en opposition avec les données pures et dures de la science. Toutefois, c'est toujours ainsi à ce niveau-là. Puis, il ne faut pas trop s'inquiéter. Dans trois ou six mois, ce sera fini parce que ce médicament aura l'AMM. Puis, les prescripteurs choisiront si un malade peut avoir une perfusion ou pas, s'il préfère des comprimés... Les choses se feront d'elles-mêmes.

Aujourd'hui, donner une ATU sans exiger que le malade ait une tentative loyale avec un médicament qui a l'AMM, ce serait donner une prime à ne pas avoir l'AMM. Ce serait un petit peu choquant pour la commission d'AMM.

M. VITTECOQ : On ne va pas aller plus loin dans le débat. Est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés à l'ATU dans les conditions qui ont été dites ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

Résultat du vote :

La commission d'AMM a émis un avis favorable à la mise à disposition précoce de l'enzalutamide 40 mg, capsule molle dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte.
24 voix pour et une abstention.

La ribavirine Gliadys 600 mg est un dossier pour un nouveau conditionnement, dans une procédure réglementaire qui ne pose pas de problème particulier.

▪ Médicaments en diabétologie, urologie et gynécologie

Evaluateur de l'ANSM : Pour le groupe diabétologie, il y a des dossiers de Pierre Fabre.

Evaluateur de l'ANSM : J'ai à valider deux Demandes de Modification de l'Information (DMI) qui ont été faites par les laboratoires Sanofi et Zambon pour les spécialités Xatral et Urion qui sont indiquées dans les traitements des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate et qui sont composés de chlorhydrate d'alfuzosine.

Il y a deux DMI scientifiques. La première demande concerne les rubriques 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) ; 4.8 (effets indésirables) et 4.9 (surdosage), ainsi que les rubriques 2 et 4 de la notice pour une mise en conformité avec les libellés approuvés des *Periodic Safety Update Report* (PSUR) en procédure *worksharing*.

Une deuxième DMI concerne les rubriques 4.2 et 5.1 des RCP, faisant suite à l'évaluation en *worksharing paediatric* du chlorhydrate d'alfuzosine dans le cadre de l'article 46 du règlement pédiatrique et avec une modification des rubriques de la notice.

M. DOUCET : Il manque quelque chose dans les documents qui nous ont été remis pour la commission. Il y a des pages à l'envers. C'est peut-être pour ceux qui lisent de droite à gauche et non pas de gauche à droite. Il y a une erreur dans la pagination. Cela prouve que personne n'a lu le texte.

Evaluateur de l'ANSM : Mes documents sont dans l'ordre.

M. DOUCET : D'autre part, je n'ai pas retrouvé les modifications qui avaient été demandées de façon précise par les firmes. On l'avait vu en groupe DEUG ?

Evaluateur de l'ANSM : Oui, tout à fait. Je n'ai fait que valider ce qui a été...

M. DOUCET : Ce n'est pas rapporté. Il y a uniquement la commission d'AMM du 20 décembre. Je pense qu'il y a un oubli. Je n'ai pas retrouvé les conclusions du groupe DEUG.

Evaluateur de l'ANSM : Elles y sont.

M. DOUCET : On n'a uniquement, comme document, que la notice remise au patient, finalement.

Evaluateur de l'ANSM : Tout le RCP est dedans. J'ai imprimé tout le document.

M. DOUCET : Je dis cela parce que cela peut expliquer certaines réactions que nos collègues n'auront pas.

Evaluateur de l'ANSM : J'ai tout remis.

M. DIQUET : Inaudible

Evaluateur de l'ANSM : En fait, ce n'est pas vraiment un problème. On fait juste une approbation de traduction d'un libellé qui a été approuvé au plan européen.

M. DOUCET : Toutefois, il aurait été bien qu'il y ait l'ancienne et la nouvelle formule au préalable, de façon à pouvoir comparer.

Evaluateur de l'ANSM : Il y a les outils de suivi de modification du document. En tout cas, chez nous, cela apparaît. C'est en suivi de modification pour les choses nouvelles qui ont été implémentées dans le RCP.

M. DOUCET : Le texte n'est pas complet. Toutefois, ce n'est pas grave. C'était à la marge.

Evaluateur de l'ANSM : Si on ne le retrouve pas dans l'ordre du jour, on va le chercher. Sinon, on le mettra dans le procès-verbal.

Evaluateur de l'ANSM : Cela fait plusieurs mois que le laboratoire nous harcèle pour que l'on approuve ces DMI.

Evaluateur de l'ANSM : On va vérifier si c'est dans l'ordre du jour ou pas. Le cas échéant, on complétera.

M. VITTECOQ : Il n'y a pas d'objection ?

Evaluateur de l'ANSM : J'ai deux spécialités, Permixon et Sereprosta, qui sont des extraits lipido-stéroïques de *serenoa repens*. Ce sont des spécialités qui ont l'AMM depuis 1981 et 1984 dans le traitement des troubles mictionnelles liées à l'hypertrophie bénigne de la prostate. Nous voulons valider la limitation de la durée du traitement pour ces spécialités, en l'absence d'étude de cancérogénicité dans les dossiers d'AMM. Cela fait suite à une demande d'AMM pour une même spécialité qui est le Prodinan (*serenoa repens*). Cette AMM a été demandée en 2010. On a demandé au laboratoire de limiter la durée du traitement à six mois, conformément aux recommandations européennes et internationales en vigueur.

Le premier *guideline* de l'*European Medicines Agency* (EMA) précise que la durée de traitement doit être prise en compte lors de l'évaluation d'un dossier d'AMM, ainsi que le besoin de réaliser ou non une étude de cancérogénicité. Le deuxième *guideline* indique que des études de cancérogénicité doivent être conduites pour tout médicament utilisé de façon continue pendant au moins six mois.

Ainsi, quand ils ont fait une demande d'AMM pour cette spécialité, on a respecté les *guidelines* en vigueur. Du coup, on a voulu harmoniser la limitation de durée de traitement pour les spécialités Permixon et Sereprosta qui étaient des anciennes spécialités. On a demandé au laboratoire de nous fournir des données de cancérogénicité, ce qu'ils n'ont pas fait. Par conséquent, on souhaiterait limiter la durée de traitement pour ces spécialités à six mois.

M. BERGMANN : Le respect des *guidelines* en vigueur ne protège pas du ridicule clinique de la demande. Le médicament est un placebo (une plante) dont tout le monde sait qu'il ne fait pas grand-chose sur la prostate. Il est commercialisé depuis une trentaine d'années. Des milliers, voire des dizaines de milliers d'hommes en ont pris pendant des années et des années. Quand on commence à prendre ce truc-là, qui ne fait rien, on n'arrête pas. Se réveiller trente ans plus tard en disant : « Coucou les gars, il ne faut pas le prendre plus de six mois parce que ça donne le cancer. » Je dis cela candidement : ça n'a pas de sens. Ça ne veut rien dire. Ils n'ont pas fait d'étude de cancérogenèse mais d'un autre côté, il y a un certain nombre de données. Il y a la pharmacovigilance. Il y a les trente ans. Puis, ça ne fait rien. Tout le monde sait que ça

n'a jamais rien fait. Tout ça pour ça... De dire qu'au regard de l'absence d'étude de cancérogénicité, on va donner une durée maximale de traitement de six mois, avouez que c'est cliniquement grotesque.

Evaluateur de l'ANSM : Il y avait deux cas de figure. Il y a trois spécialités concernées : Prodinan, Permixon et Sereprosta. Soit on levait la restriction d'utilisation à six mois pour Prodinan et dans ce cas-là, on accepte l'absence d'étude de cancérogénicité pour les trois produits ; soit, dans la mesure où le Prodinan a une limitation d'utilisation, on harmonisait. Ce sont les mêmes principes actifs pour les trois produits. Il y a eu un groupe préclinique. Ils ont travaillé dessus. Ils ont dit que ce n'était pas acceptable. Ces données ont été validées par le groupe préclinique. Je vous assure qu'il y a eu un vrai travail derrière.

M. BERGMANN : C'est ça qui est le plus dommage

Evaluateur de l'ANSM : On a ressorti les données. Le groupe préclinique nous a dit qu'il faut limiter. Ensuite, cet avis est passé en groupe DEUG du mois de mars. Cela ressort seulement maintenant puisqu'il y a eu un retard de notification. Donc, soit on validait l'avis du groupe préclinique soit on allait contre mais en tout cas, on ne peut pas avoir deux choses différentes pour ces trois spécialités ; soit on harmonise les trois soit on lève la restriction pour les trois.

M. VITTECOQ : Quel était l'argumentaire du groupe préclinique ?

Evaluateur de l'ANSM : C'est celui que vous a exposé l'évaluateur de l'ANSM .

Evaluateur de l'ANSM : L'absence de données.

M. BERGMANN : On peut réévaluer le rapport bénéfice / risque du Permixon puisqu'il y a eu beaucoup de travail derrière. On l'a bien fait pour le Tanakan. On peut bien le faire pour Permixon. On est dans la même cour. Toutefois, est-ce que l'on n'a pas mieux à faire, mieux à consacrer son énergie ?

M. DOUCET : En tant que président du groupe, on était confronté à quelque chose qui était à la fois réglementaire et qui après, remettait en cause le problème des trois produits. D'un côté, il y avait le groupe préclinique. On ne pouvait pas ne pas tenir compte de leur avis. C'est difficile de dire : ils ont leur évaluation... nous, on s'en fiche.

Je suis d'accord avec vous. De toute manière, on pourra retirer le Permixon du marché. Cela ne fera certainement pas plus de mal mais d'autre part, il y avait le problème qu'à ce moment-là, il fallait ajuster au niveau des deux autres produits. On a compris, tel que l'on nous a présenté le dossier, que cela posait un problème réglementaire. Les experts urologues n'y voyaient pas de problème non plus. On est dans un contexte réglementaire.

M. DETILLEUX : J'anticipe en proposant que la commission refuse de donner un avis. La question est mal posée, comment peut-il y avoir une réponse ?

M. EMMERICH : M. BERGMANN a indirectement répondu à la question. Il y a un nouveau produit qui arrive. On lui donne une limitation compte tenu du fait qu'à l'époque où les précédentes avaient été données, les *guidelines* n'ont pas limité le produit. On harmonise les trois de façon justement à ce que les anciennes ne bénéficient pas de cela. On limite à six mois la durée de prescription. Nous sommes d'accord que c'est un des produits pour lesquels une réévaluation du bénéfice / risque doit être engagée. Ce n'est pas forcément ce qui nous paraît le plus urgent en termes de réévaluation de bénéfice / risque par rapport aux risques de ce médicament. Donc, on est obligé de prioriser les demandes de rapport bénéfice / risque.

Il s'agit, indirectement, de s'harmoniser avec le dernier arrivé qui demande la limitation de la prescription à six mois pour être en accord avec les *guidelines* européens. Ce serait complètement illogique de laisser sur le marché trois molécules identiques avec des durées de prescription discordantes. Je ne vois pas très bien où est le problème. Je ne comprends pas très bien cette réaction, notamment celle de M. DETILLEUX.

M. MALLARET : Par ailleurs, une limitation de durée de traitement est une très bonne chose à faire entrer dans les esprits médicaux et du grand public. Même si ce n'est pas la solution idéale et que l'évaluation du bénéfice / risque serait préférable, c'est une idée qu'il faut faire entrer dans les esprits des personnes.

M. VITTECOQ : Vous pensez que l'assurance maladie pourra nous confirmer que c'est suivi ?

M. MALLARET : Oui.

M. VITTECOQ : Personnellement, je suis pour ce qui est proposé.

M. DOUCET : Malheureusement, je ne suis pas tout à fait d'accord avec ce que vous dites. Limitation de durée de traitement des benzodiazépines, des hypnotiques, du Mediator... Là, ce sera du placebo. Les limitations de durée de traitement sont vraiment très théoriques, malheureusement. Il n'y a pas de possibilité de contrôle. Vous avez raison quand vous dites qu'il faut donner cette notion. Toutefois, en réalité, ce n'est pas suivi.

M. LIARD : Sur la durée de traitement, est-ce que l'hypertrophie bénigne de la prostate est guérie au bout de six mois ? C'est un non-sens. Pour les benzodiazépines par exemple, qu'il y ait une évolution de la maladie et que l'on incite à une réévaluation du traitement... Oui ! Par contre, quand on explique à un patient qu'on va lui prescrire un médicament pour une hypertrophie bénigne de la prostate dont on sait qu'elle ne va pas guérir, qu'elle va continuer à s'accroître, on le prend pour un andouille si on lui dit au bout de six mois : « On arrête le médicament, mon bon monsieur, parce qu'en fait, vous n'êtes pas guéri mais... » Je ne peux pas expliquer cela à un patient. Il faut être cohérent quelque part. Sur le médicament, on ne sait rien et on le réévalue... je suis assez d'accord avec cela. Toutefois, donner une limitation de traitement pour se faire plaisir, pour ouvrir le parapluie, est absolument un non-sens.

Evaluateur de l'ANSM : On suit les *guidelines* européens donc à ce moment-là, il faut faire évoluer les *guidelines*.

M. DETILLEUX : Si l'on applique de façon automatique les dispositions réglementaires, pourquoi en débattre ?

Evaluateur de l'ANSM : Le produit a eu l'AMM. Vous avez accepté la limitation de traitement pour cette nouvelle spécialité en 2010. Maintenant, quand on veut harmoniser pour les anciennes spécialités, vous refusez. Donc, il y a un problème. Vous avez limité la durée de traitement à six mois pour ce produit en 2010 quand il a eu l'AMM, suite justement à ces *guidelines*. Maintenant, pour les anciennes spécialités, vous refusez de le faire. Je ne comprends pas.

M. DETILLEUX : Cessons de justifier des erreurs par d'autres erreurs du passé. Il faut remettre à plat un grand nombre de choses. Mes collègues du groupe des études de la Prescription Médicale Facultative (PMF) savent très bien ce à quoi je fais allusion.

Evaluateur de l'ANSM : On est tout de même dans des médicaments à base de plantes. On passe beaucoup de temps sur des sujets qui ne sont pas forcément très utiles.

M. DETILLEUX : 90 % des discussions ont trait à cette obligation réglementaire. Ce n'est plus possible de faire ainsi.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a gens qui sont opposés à la proposition de limiter à six mois ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

Evaluateur de l'ANSM : C'est vraiment dommage de faire perdre du temps sur des sujets à base de plantes quand on a de vrais problèmes de santé publique derrière.

M. VITTECOQ : Il ne faut pas le prendre mal. C'est la dernière commission. Globalement, que peuvent faire les experts sinon simplement apporter des messages qui sont soit liés à l'expérience soit de bon sens. Ce qu'a dit M. LIARD sur l'hypertrophie bénigne de la prostate, c'est la réalité du futur prescripteur. Mettez-vous à la place du futur prescripteur. C'est compliqué. Toutefois, le métier d'évaluateur est également compliqué. A vrai dire, c'est parce que l'on a passé notre temps à se faire balader par l'industrie que l'on est dans cette situation-là.

M. DOUCET : Je comprends parce que l'on a eu ce débat au niveau du groupe en mars, en disant que ce médicament ne sert à rien, etc. On est tous d'accord sur la nullité de ce produit. Toutefois, on était confronté à une demande officielle en tant que groupe de travail, d'une part.

Deuxièmement, on arrivait en aval d'un autre groupe de travail (le groupe de travail préclinique). Ce n'est pas pour relancer sur le groupe de travail préclinique mais, comment peut-on – je dis cela pour les futurs groupes de travail et ceux qui y travailleront – travailler sans tenir compte de ce qui s'est passé en amont ? Il faudrait que l'on définisse...

M. VITTECOQ : Ce sera plus simple dans le futur puisque globalement, j'ai compris que la direction de l'agence pourra prendre ses décisions à partir de la décision d'un groupe. A mon avis, ce sera le groupe préclinique. Dans l'ensemble, ça va s'arrêter là. La vraie question est qu'à ce moment-là, dans la décision qui aurait été prise, personne n'aura alerté sur le fait qu'un prescripteur, pour une hypertrophie bénigne de la prostate, va être très embêté de voir quelque chose qui est marqué pour six mois.

Evaluateur de l'ANSM : A ce moment-là, il faudrait lever la limitation de durée de traitement pour Prodinan et harmoniser avec les anciennes spécialités.

M. DOUCET : C'est ce que l'on avait dit.

Evaluateur de l'ANSM : Ce n'est pas possible. Réglementairement, on est bloqué.

Evaluateur de l'ANSM : Pour ce dossier, en raison des liens d'intérêt des personnes qui sont sorties, nous n'avons pas le quorum.

▪ Médicaments en cardiologie et thrombose

M. LIEVRE : On a des DMI qui font presque toutes suite à un PSUR *worksharing* et un *Core Safety profile* européens.

Pour aténolol et nifédipine Bayer, c'est une harmonisation européenne. Il y a un avis défavorable sur le 4.6. On a proposé quelque chose à la place de ce que la firme avait proposé. C'est une question presque administrative : il faut que chaque substance ait un libellé.

Le candésartan est un générique. Il s'agit d'un alignement sur les principes.

Pour le Corotrope (milrinone), c'est également une harmonisation sur un RCP dans d'autres pays européens. Il s'agit essentiellement d'ajout de données sur l'utilisation pédiatrique. Il n'y a pas grand-chose à dire, à mon avis.

Le bisoprolol est une affaire qui a traîné pendant extrêmement longtemps. Cela a commencé en 2008. Je passe sur les stades intermédiaires. A l'issue d'un avis du 4 novembre 2010, il y avait une dissension entre l'agence et la firme sur la modification des rubriques 4.5 et 4.3. 4.3 c'était une contre-indication en cas d'utilisation de la floctafénine. Avec les bêtabloquants, il y a une diminution de l'efficacité de l'adrénaline en cas de choc anaphylactique. La floctafénine est susceptible de conduire à un choc anaphylactique. C'est une particularité de notre thésaurus des interactions médicamenteuses qui a élevé au rang de contre-indication l'utilisation de floctafénine avec tous les bêtabloquants. Finalement, la firme répond que dans le libellé européen, les choses sont dites mais ailleurs et qu'il n'y a pas lieu de maintenir une contre-indication. C'est la firme qui a eu gain de cause. Par conséquent, on aboutit à une acceptation du libellé européen.

Pour Tenordate (aténolol et nifédipine), c'est comme pour Beta-adalate.

L'éprosartan, il s'agissait d'une implémentation du 4.9 (surdosage). La firme voulait faire état d'un dossier sur une intoxication massive à 12 g. Toutefois, il a été considéré que le dossier n'était pas suffisamment argumenté. On ne connaît même pas l'âge de la personne. C'est très léger.

D'autre part, les données que l'on a concernant les intoxications aiguës par des sartans sont extrêmement rassurantes. Il n'y a jamais eu de décès. Il n'y a même pas de défaillance cardio-circulatoire avec ces produits-là. Ainsi, on a juste proposé de faire état, dans le 4.9, des données limitées de la littérature et des données rassurantes que l'on peut trouver avec les molécules proches (les autres sartans).

Pour bisoprolol / hydrochlorothiazide, il s'agit essentiellement de modification du libellé pédiatrique. Cela a abouti à un avis défavorable sur la rubrique 4.6 (grossesse et allaitement), avec comme résultat un alignement sur les données européennes. Pour 4.5, c'est la même chose : alignement sur les données du PSUR *worksharing*.

▪ Médicaments de neurologie psychiatrie, anesthésie et antalgie

M. BAKCHINE : Pour la néostigmine, il s'agit d'une demande d'AMM pour une présentation différente. Ce sont habituellement des ampoules à 0,5 mg / ml. Il est demandé un dosage à 1 mg / ml. C'est surtout justifié pour l'utilisation dans le cadre de la myasthénie où l'on peut avoir à utiliser des dosages de ce type-là ; puis, éventuellement pour les tests à la néostigmine. Là, il y avait un avis favorable.

L'Agrax (chlorhydrate de meclozine) est un produit qui a une AMM ancienne pour le traitement symptomatique du vertige et la prévention et traitement du mal des transports. Là, c'était une demande de modification de l'information. La commission avait donné un avis globalement favorable sauf pour l'utilisation chez l'enfant au-delà de douze ans, dans la mesure où les données d'efficacité qui avaient été fournies étaient insuffisantes et avec des indications qui n'étaient pas tout à fait celles de l'AMM.

M. BERGMANN : Information à transmettre, voilà typiquement un produit qui mériterait une réévaluation de son rapport bénéfice / risque. Je ne sais pas si ça marche dans les vertiges. C'est probablement un anti-H1, sûrement un sédatif. On a moins de vertige parce que l'on dort.

M. BAKCHINE : C'est un pipérazinique.

M. BERGMANN : Le fait qu'on le donne dans le mal des transports, j'espère que ce n'est pas au conducteur parce que c'est un sédatif ; autrement dit, l'effort passé pour le Permixon aurait été mis sur la réévaluation du rapport bénéfice / risque de l'Agrax, cela aurait été cliniquement pertinent.

M. BAKCHINE : Je suis d'accord sur le fond. Ce n'était pas la demande.

Pour la lamotrigine, il s'agit d'une modification du RCP et de la notice pour faire un ajustement en fonction des recommandations habituelles sur ce groupe de produit. Ce sont les génériques. Par conséquent, c'est

un ajustement sur le princeps, notamment pour tout ce qui est risque cutané. Il n'y avait pas de problème particulier.

Pour le lévétiracétam, c'est une demande de variation 1.B pour aligner des génériques sur le princeps (Keppra).

Pour un produit de pointe, le Gardéнал, c'est pour mentionner un risque osseux qui a été mis en évidence dans le *PharmacoVigilance Working Party* (PVWP) d'octobre 2011. Il a été demandé de rajouter l'apparition d'une fragilité osseuse chez des patients qui utilisent le Gardéнал de façon extrêmement prolongé. Cela concerne effectivement un nombre non négligeable de vieux patients épileptiques qui gardent ce produit-là.

Pour la rispéridone, c'est pareil. Il s'agit d'une demande d'alignement d'information dans les rubriques 4.6 (grossesse et allaitement et effets indésirables). Des spécialités génériques demandent à s'aligner sur le princeps (Risperdal).

Je refais la remarque que j'avais faite lors de la communication précédente. L'information concernant le parkinson n'est pas très claire. Dans toute cette gamme de produits neuroleptique et antipsychotique de nouvelle génération, il faudrait clairement mentionner qu'il convient a priori d'éviter l'utilisation de ce produit chez les patients parkinsoniens. On mentionne qu'il ne faut pas le donner avec les médicaments du parkinson. Toutefois, il faut aller au-delà.

On a exactement le même point pour le produit qui suit qui est le Tiapridal. De la même manière, on mentionne qu'il ne faut pas le donner en même temps que les antiparkinsoniens. Toutefois, on ne voit pas apparaître... sauf si c'est mis dans le RCP complet que je n'ai pas là. La dernière fois, on avait des RCP complets de produits de même gamme et vraiment, je n'avais pas trouvé très clair ce qui portait sur les AVC et le parkinson. Ce serait bien que ce soit revu globalement au niveau de l'agence et que l'on puisse avoir un retour sur les modifications et la clarification des RCP concernant ces produits-là.

Pour le Zarontin, il s'agit d'un alignement sur le *Core Data Sheet* qui ne posait, à mon avis, pas de problème particulier non plus. C'est un produit antiépileptique qui est notamment utilisé pour quelques formes d'épilepsie de l'enfant.

M. BERGMANN : Au sujet du Tiapridal, ce serait bien que, dans l'avenir, une agence de sécurité sanitaire se penche sur le rapport bénéfice / risque des traitements d'urgence des états d'agitation pour lesquels les décisions sont difficiles à prendre et sont parfois génératrices d'iatrogénie. Je m'interroge sur l'utilisation de ces médicaments qui donnent des torsades de pointes.

Je pense au tableau assez classique du malade alcoolique qui arrive aux urgences avec une pneumopathie liée à sa cuite. On lui donne une antibiothérapie à large spectre ou voire une association d'un amoxicilline et d'un macrolide. Après, parce qu'il fait son pré-*Delirium Tremens* (DT) ou son DT, on lui donne un petit *shoot* de Tiapridal alors qu'il a déjà eu un petit *shoot* d'érythromycine un petit peu avant. Puis, il meurt. Après, on dit qu'il meurt parce qu'il était alcoolique et qu'il a peut-être fait un arrêt du cœur.

Je suis sûr qu'il y a des risques d'iatrogénie importants avec ces produits-là. D'ailleurs, je suis également sûr que l'utilisation qui est maintenant dans les recommandations de la société française de gastroentérologie de faire un *shoot* d'érythromycine avant la fibroscopie gastrique pour les malades qui ont une hémorragie digestive pour laver l'estomac – ça vidange, c'est sûr – entraîne, chez ces malades fragiles cirrhotiques, des complications.

C'est une proposition de travail pour les années à venir que de se pencher sur les dangers de l'utilisation de certains médicaments dans les états d'agitation.

M. BAKCHINE : Je souscris à cela. Un groupe de travail s'est penché sur ces utilisations au niveau de la Haute Autorité de Santé (HAS) avec des recommandations d'usage qui ont été dans le sens d'une grande prudence. Toutefois, je suis d'accord avec vous qu'il y a notamment le problème des interactions qui potentialise le risque de certains produits sur lesquels il faudrait être particulièrement vigilants.

M. TRINH-DUC : L'inquiétude de M. BERGMANN sur la prise en charge des patients dans le contexte des urgences n'est pas complètement fondée. Je ne suis pas sûr qu'un urgentiste de base, sur des pneumopathies d'inhalation a priori, mettra un macrolide dans cette indication-là. Peut-être que je me trompe.

M. BERGMANN : Peut-être pas à Agen mais souvent à Lariboisière.

M. TRINH-DUC : Ensuite, le Tiapridal n'est pas le médicament que l'on utilise en première intention chez les patients agités. Il est sûr que si l'on peut choisir... On peut toujours trouver des histoires de chasse où il y a eu des associations d'association d'association... Toutefois, de principe de base, dans la vie courante : un, ces types d'antibiotique ne sont pas utilisés ainsi largement pour ce qui est des macrolides ; deux, les

électrocardiogrammes sont régulièrement faits dans le cadre de l'urgence – certes, peut-être pas quand les patients sont agités mais la recherche de QT long est assez régulière – trois, le Tiapridal n'est pas le médicament qui est recommandé en première intention dans les états d'agitation. Vous voilà rassuré, M. BERGMANN ; du moins je l'espère.

M. BERGMANN : Que Dieu vous entende !

M. BAKCHINE : M. BERGMANN n'a pas tout à fait tort. Je suis d'accord que ce n'est probablement pas aux urgences que le grand agité va recevoir cela. Toutefois, dans le tableau du patient qui est en pré-DT, qui va arriver dans un service où l'interne de garde hésite à prescrire des molécules très incisives type Loxapac... le Tiapridal, qui peut être donné en goutte, est souvent prescrit. C'est une expérience personnelle. Je l'ai souvent vu prescrit chez des patients âgés gériatriques. On n'a pas de piqûres à faire. Pour l'interne, le Tiapridal est vécu comme une molécule potentiellement moins agressive.

Ainsi, je suis d'accord avec vous. Ce n'est pas du tout la routine du grand patient agité mais il y a sûrement des niches où le problème peut se produire.

▪ Médicaments dérivés du sang et d'immuno-transplantation

Evaluateur de l'ANSM : Pour Factane, il s'agit d'une extension de gamme. Pour la partie clinique, c'était un avis favorable au premier tour. Il y a eu une mesure d'instruction qui avait été donnée. Par contre, je ne peux pas vous donner plus d'informations. Je ne sais pas où en est l'évaluation au niveau qualité du produit.

Evaluateur de l'ANSM : Elle est, a priori, favorable.

Evaluateur de l'ANSM : Pour Imogam rage par contre, le laboratoire Sanofi Pasteur a déposé une demande de renouvellement biennal dans le cadre d'une procédure nationale. Cette spécialité dispose d'une AMM, depuis 1998, en prophylaxie post-exposition au virus de la rage. La demande de renouvellement biennal est inhérente au caractère dérogatoire de l'AMM, au regard de la nature rémunérée des dons. L'analyse des PSUR n'a pas révélé de problèmes particuliers quant à l'utilisation de cette spécialité. Cependant, les effets indésirables (céphalée, arthralgie, myalgie et asthénie) semblent être régulièrement rapportés.

Ainsi, il est demandé au laboratoire, dans le cadre du prochain renouvellement biennal, de faire une analyse cumulative des cas graves et non graves de ces trois effets indésirables. Au regard de l'arsenal thérapeutique constitué par les immunoglobulines antirabiques, l'une d'origine équine et l'autre d'origine humaine, l'AMM d'Imogam rage peut être renouvelée pour une durée de deux ans.

Mme DENNINGER : Eu égard à ce que l'on dit dans le dossier là, je n'ai pas compris ce qui vous manque pour Factane.

Evaluateur de l'ANSM : Je ne sais pas où en est l'évaluation du dossier. J'ai rendu un avis favorable au premier tour, au niveau de l'évaluation clinique. Toutefois, là, je ne sais pas où en est l'évaluation au niveau qualité. On ne m'a pas demandé de présenter le dossier.

Mme DENNINGER : C'est dommage parce qu'on ne l'a pas vu. C'est une modification qui a été faite pour vraiment faciliter l'usage pour les enfants qui ont un très petit volume circulatoire. Le nombre de flacons à utiliser, quand c'était à 100 unités par millilitre, n'est vraiment pas bien. Il a été demandé une étude clinique. C'est exactement le même produit que l'autre. Je vois, dans les conclusions que l'on a sur table aujourd'hui, que la bioéquivalence a été démontrée. C'est bien toléré. Cela va traîner encore un an. Les enfants vont-ils continuer à s'injecter des litres de facteur VIII à 100 unités par millilitre ?

Evaluateur de l'ANSM : C'est bizarre. Dans l'ordre du jour, il y a effectivement la référence du groupe produits bio.

Mme DENNINGER : On ne l'a pas vu.

Evaluateur de l'ANSM : Numéro 429 du 20 novembre.

M. PRUGNAUD : Il n'est pas dans le 429.

M. DENNINGER : On n'a pas le relevé.

M. PRUGNAUD : Il n'y a pas de relevé d'avis. Il a peut-être été vu en interne mais on ne l'a pas.

Mme DENNINGER : J'interromps parce qu'il ne faut pas que cela traîne cent ans. D'autant plus que si l'on s'en va, si l'on ne nous garde pas, qui va s'en occuper ? C'est comme à la maison.

M. CLAUDE : Il y aura du monde, Mme DENNINGER.

Mme DENNINGER : Pour l'hémostase et les dérivés du sang, je ne céderai pas. Il faut s'en occuper.

M. VITTECOQ : Que proposez-vous Mme DENNINGER ?

Mme DENNINGER : Je ne sais pas... qu'on le voit ! M. PRUGNAUD ne l'a pas envoyé ?

M. PRUGNAUD : Non, je ne l'ai pas envoyé.

Mme DENNINGER : Il va bien falloir que quelqu'un le regarde. Vous avez quelqu'un de très compétent à l'agence. Vous avez M. EMMERICH qui connaît très bien l'hémostase. Il pourra peut-être le regarder. Toutefois, ce n'est pas son travail.

M. VITTECOQ : Que voulez-vous que l'on fasse, un sursis à statuer ?

Evaluateur de l'ANSM : Laissez-nous juste cinq minutes que l'on comprenne pourquoi on a une référence du groupe produits bio. On va vous répondre.

M. PRUGNAUD : On a le rapport 429. Il n'est pas dedans. Personnellement, je ne l'ai jamais vu.

Evaluateur de l'ANSM : Vous êtes sûrs que ce n'est pas du tout passé au dernier groupe produits bio ?

Mme DENNINGER : Je ne l'ai pas dans les relevés d'avis.

Evaluateur de l'ANSM : Pour ma part, je pensais que c'était justement passé au groupe produits bio. Je ne savais pas quelle était l'issue et quelle avait été l'opinion.

Mme DENNINGER : Peut-être qu'un évaluateur interne l'a vu et que comme les résultats étaient très bons... Toutefois, je ne peux pas vous l'affirmer. Je n'ai pas le relevé d'avis. Comme on ne voit pas tout... Ce ne sont pas les experts externes qui voient tous les dossiers. C'est parfois extrêmement bien fait par les évaluateurs internes. On ne va pas s'en mêler si l'on en est d'accord.

M. VITTECOQ : Soit on a la réponse tout à l'heure soit c'est un sursis à statuer.

Commentaire post-séance : Il est confirmé que le dossier Factane 200 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable a été discuté au GTBB MDS n°429 du 20 novembre 2012. Après évaluation des réponses aux questions suspensives relatives au produit fini, la mesure d'instruction a été levée (voir commentaire page suivante).

- **Médicament en pneumologie, ORL et ophtalmologie**

M. VITTECOQ : Pour l'oxygène, on va approuver.

- **Avis du groupe de travail pharmaceutique**

Evaluateur de l'ANSM : Pour le Pediaven, M. WARNET doit sortir.

M. VITTECOQ : Sur les modifications pharmaceutiques, on va dire que c'est approuvé.

- **Médicaments génériques**

Evaluateur de l'ANSM : Pour les génériques, il y a des dossiers de Zydus et de Biogaran. M. JACQUOT et M. MARZIN devraient sortir.

Mme GAYOT : Pour le groupe générique, il n'y a rien de particulier. Il y a des avis favorables.

Simplement, il y a diclofénac sous forme de gel. La bioéquivalence pose toujours des difficultés. Toutefois, là, c'est la même composition qualitative et quantitative. Il n'y a pas de problèmes. Cela a été jugé favorable.

- **Sécurité Virale**

M. VITTECOQ : Il n'y a rien à dire. On approuve.

- **Médicaments Homéopathiques**

M. MOULIS : Il y avait 18 demandes. Il y a une variation de Boiron pour un produit qui s'appelle Homeoptic. Un avis défavorable est proposé pour l'indication du demandeur.

Les autres dossiers étaient 17 demandes d'enregistrement pour lesquels il y a quatre avis favorables, avec parfois des demandes de clarification ou des questions en attente de réponses. Il s'agit de senega et hydrocotyle de Boiron, dulcamara de Lehning et taraxacum de Weleda.

Tous les autres dossiers ont été jugés comme devant être classés en sursis à statuer pour la raison que l'on est en attente d'évaluation toxicologique, avec par-dessus le marché des questions et des clarifications (jusqu'à huit questions complémentaires). Pour trois de ces dossiers (erysimum, eugenia de Boiron et arbutus unedo), il y a en plus une objection majeure concernant la clinique, avec une bibliographie qui ne justifie pas du tout les indications proposées.

Evaluateur de l'ANSM : Pour le dossier Factane, du GTBB MDS n°429 du 20 novembre 2012, c'est un avis favorable. Il n'y a plus de problèmes. On le mettra dans le procès-verbal.

M. VITTECOQ : On peut considérer que l'ensemble des dossiers à l'ordre du jour sont acceptés.

Avant que l'on arrête le verbatim, il y a des gens qui veulent s'exprimer ? Après, je pense que l'on arrête la télévision.

M. BERGMANN : Je voudrais dire quelque chose qui doit rester dans le verbatim et dans la télévision. Il faut que l'on transmette. Cela fait tout de même drôle de venir ici pour la dernière fois après quelques dizaines d'années. En tout cas, cela m'a fait drôle. Je pense que c'est pareil pour beaucoup de gens ici. Je voulais faire passer un certain nombre de messages.

D'abord et avant tout, je voudrais remercier pour tout ce que l'on a fait, tous ensemble – on a bien travaillé – surtout remercier tous les gens qui, ici en interne, nous ont soutenus, aidés, travaillé avec nous. Je voulais quand même faire des commentaires un peu plus tristes.

La lettre que l'on a reçue de M. VITTECOQ, je l'ai trouvée magnifique. Sur ces dernières années, lui et moi – comme quand on interroge les coupables, il y a toujours le bon et le mauvais policier – lui, c'était le bon policier, celui qui est gentil. Moi, j'étais plutôt le méchant policier. J'ai été dur. Pardon pour cette dureté, je ne la regrette pas. J'ai beaucoup appris ici. Il y a beaucoup de gens que l'on a formé à la méthodologie, à Paris VII, qui sont ici. Donc, cela a été un échange. Toutefois, je voudrais faire la liste de mes regrets et de mes envies. Malheureusement, la liste de mes regrets est plus longue que celle de mes envies.

Dans la liste de mes regrets, on nous a promis une valorisation de l'expertise. Cela fait vingt, trente ans que l'on nous la promet. On ne l'a jamais vue, jamais. On n'a jamais été correctement considéré, valorisé au niveau universitaire ou hospitalier. On nous a promis, par exemple, que l'on nous faciliterait le site pour déclarer ses liens d'intérêts, que ce site allait être amélioré, qu'il allait être plus fin, plus simple, plus convivial. On nous l'a promis en 2000, en 2005, en 2010, en 2011, en 2012. Il n'a jamais été amélioré. On nous a promis des documentations plus claires, plus allégées, mieux paginées, séparant bien les propositions des décisions. Elles ne se sont jamais améliorées. On nous a promis une pharmacovigilance plus moderne, plus pharmaco-épidémiologique et l'on continue à nous donner des données d'une banque gruyère.

Si vous vous souvenez, il y a quelques mois, on a traîné l'affaire des *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) syndromes avec le Protelos. J'ai, une fois de plus, fait la mauvaise tête en disant : « La banque de pharmacovigilance n'est pas fiable. Il faut faire une étude pharmaco-épidémiologique en corrélant les nouvelles prescriptions de Protelos et les hospitalisations pour DRESS. » J'ai l'ai dit et redit plusieurs fois. Il y a eu des conférences téléphoniques, des réunions. En gros, on m'a dit : « M. BERGMANN, vous nous embêtez. Il y en a marre. On a fait tout ce qu'il fallait pour le Protelos. Le dossier est parti à l'Europe. Arrêtez de nous ennuyer. »

Parallèlement – et c'est cela que je trouve faramineux – l'agence a fait cette étude que je demandais sans me le dire. Elle a fait l'étude de corrélation entre les prescriptions de Protelos et les hospitalisations pour DRESS pour que, finalement, au bout d'un certain temps, elle la présente tout en disant qu'elle n'était pas très bonne parce qu'elle n'était pas issue de leur idée. Toutefois, elle a finalement confirmé l'incidence de 1 pour 10 000. C'est cela le grand problème de cette agence. Le grand regret, c'est cette grande muette qui prend des décisions qu'elle ne veut pas expliquer pour ne pas avoir l'air de trop s'afficher vis-à-vis des industriels et cette espèce de « un pas en avant, un pas en arrière... » C'est vraiment le regret le plus important que je voudrais faire.

Il y a un regret sur cette réévaluation du bénéfice / risque dont on parle beaucoup, pour laquelle on a été non sollicité. On a vu arriver ainsi, un coup le Tanakan, un coup l'Equanil, un coup l'Hexaquine. On ne savait pas d'où ça vient. On n'a pas vu arriver l'Idarac qui donne toujours les chocs anaphylactiques. Il n'est pas venu. On ne comprend pas pourquoi cette réévaluation du bénéfice / risque a été faite de façon si secrète.

On regrette ces réponses toujours bureaucratiques et administratives dans les dossiers. On regrette, enfin et surtout, certains aspects de maltraitance humaine qui ont eu cours dans cette maison ces derniers mois, surtout vis-à-vis des évaluateurs internes. N'oublions pas que nous sommes des cliniciens. Nous avons beaucoup de mal à supporter, comme M. VITTECOQ l'a très bien dit, la souffrance et en particulier, la souffrance des gens avec qui l'on est content de travailler.

Tout cela fait penser que quand la direction générale, sur ses dernières prises de position, a beaucoup parlé de fierté du travail, de confiance, il ne faut pas oublier que nous ne sommes pas des gens de la confiance. On n'a pas confiance en tel ou tel laboratoire, en telle ou telle donnée... Nous sommes des gens de données, de chiffres, de petits PV et de statistiques. La confiance se crée sur la réalité des choses et non pas sur des impressions. Ainsi, on a du mal à avoir confiance en ceux qui nous ont peu ou pas soutenus ces derniers temps. Cela, c'est vraiment un regret important.

Dans la liste de mes envies, il y en a une qui est majeure. Je repensais, en faisant la visite, au fait que dans les chambres maintenant, il y a la charte du patient hospitalisé. Quand on a un malade hospitalisé, on a le droit de prendre la décision de lui donner tel ou tel traitement – c'est de notre ressort – comme on a le droit de donner ou refuser l'AMM ou telle ou telle modification du RCP. On n'a pas à faillir à ce droit de soigner correctement le malade. Dans la charte du patient hospitalisé, on a trois obligations majeures : de lui expliquer clairement ce que l'on a décidé de lui faire ; de traiter tous les malades avec équité et de tout faire pour que l'hospitalisation se passe le mieux possible en délais, en contraintes.

J'aimerais qu'il y ait une charte du dossier déposé, comme il y a une charte du patient hospitalisé, qui respecte ces trois critères. Les explications qui sont fournies aux firmes qui sont nos interlocuteurs – qui ne sont pas nos ennemis – sont incomplètes, sont parfois peu claires. On les met devant un fait qu'ils ne comprennent pas. Ce n'est pas normal. Ainsi, il faut que l'on ait, dans une charte du dossier déposé, une obligation d'explications de nos décisions. Il faut que l'on soit équitable avec nos patients, il faut que l'on soit équitable avec nos dossiers, d'où la nécessité d'une mémoire, d'une cohésion, d'une coordination car il n'y a rien de plus désagréable que d'avoir l'impression – on l'a encore vu ce matin – que l'on traite différemment un dossier parce qu'il est de 1981 et un autre dossier parce qu'il est de 2010.

Puis, on doit s'efforcer de faire en sorte que nos malades soient traités le plus vite possible. Je pense qu'aujourd'hui, les délais de réponse, dans cette agence, ne sont pas compatibles avec une bonne prise en charge des décisions thérapeutiques. Mon envie serait cette charte des dossiers déposés en termes d'équité, de clarté des décisions et de délais.

Pardon de vous avoir tous embêtés et irrités parfois. J'étais ravi de travailler ici, un peu triste de partir. Puis, heureusement, on a nos malades, dès cet après-midi, pour nous satisfaire dans notre exercice professionnel. Merci à tous.

[Applaudissements]

M. VITTECOQ : Il y a juste un point que je voudrais savoir. A plusieurs moments, dans la discussion de ce matin, je me suis demandé tout d'un coup si l'on n'allait pas devenir immortels. Quand je dis immortels... un évaluateur de l'ANSM a dit que l'on allait marquer cela dans le procès-verbal de la commission. Donc, pour l'approbation du procès-verbal de notre commission d'aujourd'hui, il va falloir que l'on se reréunisse à nouveau. Ainsi, il faudra faire un procès-verbal pour... Comment cela va se passer pour l'approbation du procès-verbal d'aujourd'hui ?

Evaluateur de l'ANSM : Les avis ont été rendus à l'instant où ils sont émis. Le procès-verbal n'est que le compte rendu de la séance. De toute façon, on vous fera, de la même manière que pour les autres fois, pour ceux qui sont intervenus, relire le verbatim. On vous fera relire le procès-verbal. Toutefois, il n'y aura pas d'approbation de séance.

M. VITTECOQ : Toutefois, si jamais quelqu'un, dans le procès-verbal, dit : je ne suis pas du tout d'accord, ce n'est pas...

Evaluateur de l'ANSM : On corrigera. Seulement, il faudra que l'on communique les observations que l'on aura reçues à tout le monde. On le fera.

M. VITTECOQ : Je vous ai envoyé un mot. Ainsi, on évite les longs discours. Je voulais surtout, d'abord et avant tout, vous remercier (les experts, les évaluateurs internes...). Pour moi, d'ailleurs, il y a une certaine confusion entre expert externe et évaluateur interne. J'ai réalisé, dans la lettre à un ami expert que je vous ai envoyée, que je confondais souvent expert et évaluateur. Ainsi, pour moi, c'est à peu près la même chose. Ce sont les gens qui travaillent dans l'évaluation du médicament. C'est cela qui est important. On est tous dans la même barque. Merci pour votre disponibilité. Merci pour vos avis. Merci pour la richesse de nos discussions. Merci d'avoir été fidèles.

Ce n'était pas évident, au plus fort de la crise – je me souviens – on a eu des débats pour dire : « Est-ce qu'il faut dire que l'on arrête ou que l'on continue ? ». J'avais le sentiment que c'était plutôt mieux de continuer. Vous m'avez suivi. Quelques-uns ont arrêté. Ce n'était pas facile. Je ne regrette pas, pour ma part, d'avoir traversé la crise. Malgré tout, on a tenu bon et on a tenu pour les malades. Cela a permis aussi à l'agence de passer ce cap. Je ne suis pas rancunier. Je constate que l'agence continue. Elle a changé de nom. On ne va pas s'embarrasser avec cela. A mon avis, c'est à peu près la même chose. Ses effectifs, comme vous le lisez dans la coupure de presse là, sont à peu près les mêmes. Bref, elle a survécu à la crise, ce qui est extrêmement important.

Ceci étant, mon sentiment est qu'il fallait qu'elle change. Je vous le dis. Je l'ai dit aux différents directeurs généraux. Je me suis retrouvé dans la barque de l'évaluation, à vrai dire, sans le vouloir. Je me souviens encore du coup de téléphone de M. REGNIER (au moment de l'AZT) qui m'a dit : « Pourriez-vous venir nous aider là ? On ne sait pas trop comment... Il faut que l'on avance. Il faut faire un groupe... ». Je ne me suis pas porté volontaire. Maintenant, il faut se porter volontaire.

Quand M. CAULIN est parti à la retraite, je me souviens encore du coup de téléphone de M. TROUVIN me disant : « Ecoutez... vous allez venir parce que là, vraiment... ». J'ai un peu réfléchi. Je n'ai rien demandé. Toutefois, je ne regrette rien. On a fait des choses positives.

Mediator... oui ! Il faut aussi que l'on y réfléchisse. On n'est pas arrivé au bout du truc. Après, il y a encore le procès... On verra. Toutefois, c'est une réflexion que l'on doit également avoir sur nos pratiques, c'est-à-dire que ce soit l'expertise, l'évaluation, le rôle d'une agence...

En tout cas, tout le travail qui a été fait, l'a été grâce au temps et à l'énergie que vous avez donnés. Pour cela, à mon avis, les gens ne sont pas assez remerciés.

Pour ceux qui sont rentrés dans la dernière mandature, je ne sais pas si vous avez gardé la lettre que je vous avais faite à l'époque. Je vous avais dit : « De toute façon, n'attendez pas à ce que l'on vous remercie. En pratique, il y a des coups à prendre. » Je n'ai pas prévu qu'il y aurait Mediator...

Si je fais une lettre aux futurs experts, c'est pour les préparer au travail mais aussi aux coups – je suis désolé, il ne faut pas être naïf – ce n'est pas parce que l'on change le nom de l'agence. Il y aura d'autres problèmes qui sortiront un jour car c'est l'histoire des médicaments : de l'espoir et de la déception. Je les ai mis en filigrane dans mon document. Sur le terrain des plans de gestion de risques, un jour ou l'autre, il y a des choses qui vont sortir, qui ne feront pas plaisir. Il vaudrait mieux être prudent et le voir en face. Quand la société va voir le prix que coûtent les médicaments orphelins, quand quelques drames vont éventuellement sortir, on dira : « Qu'est-ce que c'est que ce foutoir ? Cela a été évalué comment ? Pourquoi a-t-on dit oui ? Ce n'est pas censuré. Quels sont les rapports des centres de référence ? » Au final, c'est le fonctionnement de l'agence. Toutefois, on est aussi là pour donner des messages. Que ces messages soient entendus...

Mon expérience dans le médicament, d'abord et avant tout, c'est que les grands vainqueurs sont les malades, qu'il y ait du progrès thérapeutique. C'est pour cela que je n'étais pas totalement d'accord dans la discussion de ce matin. Quand un anticancéreux améliore vraiment la survie, il faudrait qu'il serve à quelque chose. Il faut qu'il soit utilisé par les gens.

Il est vrai que l'on est aux limites de l'expertise et du réglementaire quand on est expert. A un moment – et c'est cela qui va être difficile dans l'exercice futur – la place de l'expertise va être beaucoup plus limitée. L'agence va être beaucoup plus dans la régulation réglementaire. A un moment, il faut qu'il y ait, dans l'expertise, un peu de bon sens et de pratique. Finalement, on nous demande ces questions-là, c'est notre seul apport.

Le débat que l'on a eu ce matin (sur les six mois de traitement dans l'hypertrophie bénigne de la prostate) était complètement anachronique. Bien entendu que M. LIARD avait la réponse. Il est évident que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, six mois de traitement... Cela ne colle pas. Si l'on fait du réglementaire, on se fait balader à nouveau par l'industrie pharmaceutique qui s'en sort toujours pas si mal. J'attends encore une fois la fin de l'épisode Mediator pour vraiment savoir comment évolue notre monde par rapport aux médicaments.

Il est évident que le rapport bénéfice / risque reste quelque chose d'effroyablement compliqué. C'est compliqué au lit du malade. C'est compliqué dans l'évaluation.

En tout cas, ce que l'on a fait a été extrêmement utile pour les gens. La discussion de ce matin sur les ATU, c'était très bien ; à la fois celle que l'on a refusée – on a proposé que l'ATU sur les larves était un peu prématuré – inversement pour l'autre ATU en cancérologie, on est certainement dans le progrès thérapeutique. Il faut aussi faire confiance au système.

Merci à tous. Bon vent.

Dans le nouveau train de l'expertise pour ceux qui ont fait acte de candidature, je n'ai toujours pas compris si l'on était accepté ou pas. Il semble que l'on va bientôt le savoir. Dans mon secteur (le groupe anti-infectieux et les vaccins), je me propose de continuer. Je mets un peu le reste de côté. Je resterai toujours à la disposition de l'Agence si elle souhaite mon avis sur un point même en dehors de ma spécialité.

Restons sur l'idée que l'on a fait de grandes choses ensemble. Pour moi, l'Europe est une chance. Je vous l'ai dit. Je crois avoir vu, à travers le dossier du sida, la naissance du CHMP (la façon de procéder). M. ALEXANDRE m'a demandé d'y aller régulièrement au début. Il faut respecter l'Europe. Bien entendu, l'Europe peut se planter. Un jour ou l'autre, il y aura peut-être un gros problème. Sur Vioxx, ce n'était pas aussi simple. En tout cas, il s'agit d'être dans le concert européen.

Je souhaite et j'espère que la crise – dont on n'est pas encore complètement sorti – va faire que la place de la France qui était importante en Europe va le rester. Il ne faut pas rêver sauf si l'Europe évolue différemment. Toutefois, tout passe par l'Europe. Les *guidelines* sur le VIH – je les revendique parce que finalement, on les a écrites au fur et à mesure avec M. ALEXANDRE – on en a été les précurseurs. Cela a permis, dans la problématique du sida, de faire des choses qui sont fantastiques. Il y a eu beaucoup d'autres *guidelines*. Il y a celles sur les hépatites que l'on a faites il n'y a pas si longtemps, dont les industriels sont en train de s'emparer et qui vont amener à ce que l'hépatite C... L'hépatite C, dans quelques années, vous savez... c'est mort! C'est fini! Oui, il y a des choses fantastiques dans l'histoire du médicament.

Ensuite, il est vrai qu'il y a les problèmes. Je ne me prends pas pour Hippocrate mais la vie est courte. Une carrière hospitalière... 1981 a été le début de mon clinat à Claude-Bernard. Je me souviens avoir participé aux essais des fluoroquinolones (la Peflacine), du Tienam, du Fortum – cela ne nourrit pas des liens d'intérêt, tout est génériqué depuis longtemps – toutefois, quand on voit aujourd'hui la situation des antibiotiques, il y a vraiment du souci à se faire.

Toutefois, il faut continuer à avancer dans les médicaments. Pour moi, le médicament est essentiel. Il faut qu'il soit bien évalué. En tout cas, merci pour tout ce que vous avez fait.

Fin de séance à 12 heures 01 minute.

MEMBRES PRESENTS

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-présidents :

M. Jean-François BERGMANN

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRES TITULAIRES

MEMBRES SUPPLEANTS

M. Jean BERNADOU

M. Didier ARMENGAUD

M. Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

M. Marc-André BIGARD

M. Michel BIOUS

M. Michel DETILLEUX

M. Bertrand DIQUET

M. Jean DOUCET

Mme Frédérique KUTTENN

M. Claude MOULIS

Mme Anne GAYOT

M. Philippe MAINCENT

M. Christian JACQUOT

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Claude THERY

M. Daniel MARZIN

M. Michel GUERBET

M. Jean OUSTRIN

M. Jean-Noël TALBOT

M. Jean-Louis PRUGNAUD

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Thierry TRENQUE

M. Jean-Michel WARNET

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean-Roger CLAUDE

MEMBRES DE DROIT

M. Jean GARDETTE

PRESIDENTS DE COMMISSIONS

Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN

Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON

Commission des Stupéfiants et des psychotropes : M. Michel MALLARET

INVITEES HAUTE AUTORITE DE SANTE

Le représentant de la Haute Autorité de Santé