

Commission d'AMM du 28 juin 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 3 minutes.

M. VITTECOQ : Bonjour à tous. Merci d'être présents. Si vous êtes d'accord, on commence à l'heure et peut-être que l'on finira rapidement, compte tenu de l'ordre du jour.

Y a-t-il des liens d'intérêts ?

Evaluateur de l'ANSM : Bonjour à toutes et à tous. Voilà les liens d'intérêts qui ont été décelés avant la séance. Je les rappellerai au fur et à mesure du déroulé de la séance, si nécessaire.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°521 du 14 juin 2012**

M. VITTECOQ : L'approbation du procès-verbal, est-ce qu'il y a des commentaires particuliers ? S'il n'y en a pas, on considère qu'il est approuvé.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le *Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)* lors de la réunion du 18 au 21 juin 2012**

M. LECHAT : Bonjour tout le monde. Je vais vous faire le retour des dossiers du *CHMP* précédent.

Le premier dossier est Cuprymina. C'est un radioisotope, le cuivre 64, chlorure de cuivre, qui est un isotope dont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été accordée sur des données *in vitro*. C'est prévu pour un marquage de différents composés, pour, surtout, le marquage tumoral. C'est un produit réservé aux spécialistes du marquage isotopique dans le domaine de l'oncologie. Je n'insisterai pas beaucoup, à moins que les spécialistes des isotopes ne veuillent commenter.

Le deuxième dossier est Revestive (teduglutide). C'est un agoniste du *glucagon-like peptide* intestinal. C'est une AMM assez originale dans la mesure où ce *Glucagon-Like Peptide-2 (GLP-2)* agoniste a des propriétés produites par la muqueuse intestinale. Le peptide, le *GLP* est produit par la muqueuse intestinale et facilite la croissance des villosités intestinales. C'est un stimulant de la constitution et de la régénération en permanence de la muqueuse intestinale.

Là, son indication est dans les syndromes de grêle court, soit suite à des résections chirurgicales, soit dans la maladie de Crohn, soit dans certains syndromes congénitaux de malabsorption.

Ce produit qui s'administre par voie sous-cutanée a été testé dans cette pathologie du grêle court. L'objectif principal était la réduction du besoin en nutrition parentérale, sur quatre mois de traitement, avec un effet démontré favorable sur la réduction des besoins en nutrition parentérale chez ces patients. C'est une indication relativement nouvelle dans ce domaine.

Je ne sais pas s'il y a des spécialistes de la question de la nutrition parentérale ? Apparemment, non.

M. BERGMANN : C'est un concept très intéressant. Il y a très peu de malades. Si l'on pouvait faire repousser l'intestin de ceux qui en ont peu pour les priver du parentéral, ça leur donnerait une vie plus insupportable. Le dossier, les études que j'ai vues ont des *end points* qui sont des quantités de perfusions qui diminuent ; ce qui est moins un changement dans la qualité de vie du malade que de pouvoir être sevré, complètement, de sa nutrition parentérale. Ce serait ça le but. Avoir deux litres de parentéral au lieu de trois, c'est un peu plus confortable. Toutefois, c'est quand même un espoir pour toute une série de malades – pas

des grêles complètement courts, mais les moyennement courts – de pouvoir les sevrer. De ce fait, c'est sûrement une voie intéressante. C'est l'engrais de la villosité.

M. VITTECOQ : Vous pensez que ça peut avoir un intérêt chez les anorexiques ou pas ?

M. BERGMANN : On n'a pas testé autrement que le grêle court, des résections étendues ou des grêles radiques. Le dossier, c'est très peu de malades. Par la suite, on pourrait effectivement imaginer que ça augmente l'absorption des *wasting syndromes*, des trucs comme ça. Là, je ne crois pas qu'il y ait des études dans cette population-là.

M. VITTECOQ : En post-AMM ça va de soi.

M. BERGMANN : C'est sûr qu'il y a plus de malades maigres que de grêles courts.

M. LECHAT : Le dossier suivant est Enurev Breezhaler (*glycopyrronium bromide*). Ça ressemble au dossier que l'on avait présenté la dernière fois.

C'est un antagoniste muscarinique utilisé dans la bronchopathie chronique obstructive. Là, c'est un *Long-Acting antiMuscarinic Agent*, un *LAMA*, par complément au *LABA* qui sont les *Long-Acting Beta2 Agonists*. Vous avez les *LABA* et les *LAMA*. C'est le même type de développement chez ces patients, avec une bronchite chronique obstructive.

L'objectif est une amélioration de la fonction pulmonaire basée surtout sur le Volume Expiratoire Maximum Seconde (VEMS) et un certain nombre d'éléments secondaires type qualité de vie et autres paramètres pulmonaires. Ce sont des essais versus placebo et versus traitement de référence puisque l'on a un *long-acting LAMA* qui est le Spiriva, qui est le tiotropium.

Il y a eu des essais versus placebo dont un bras versus traitement de référence avec démonstration de cette efficacité ; ce qui n'est pas très surprenant parce qu'il n'est pas très innovant non plus puisque l'on a maintenant ce qu'il faut.

J'ai Zinforo. M. VITTECOQ, je n'ai pas beaucoup d'informations sur ce dossier-là parce que c'est une céphalosporine qui a eu une indication dans les infections des tissus cutanés et sous-cutanés et dans la pneumonie. Je ne sais pas s'il y a beaucoup plus à en dire de particulier.

Ce qui est relativement intéressant dans le dossier suivant, Elelyso, c'est une opinion défavorable de la taliglucérase alpha. La taliglucérase alpha, c'est un traitement de substitution dans la maladie de Gaucher qui est un déficit en cérébroglucosidase, qui donne un certain nombre de symptômes et notamment de fatigue, de splénomégalie, hépatomégalie, douleurs, fractures osseuses et anémie. Cette maladie qui est une maladie rare bénéficie déjà d'un certain nombre de traitements orphelins qui ont le statut de médicaments orphelins (comme le Vpriv). Ce médicament, la taliglucérase alpha Elelyso, a fait l'objet d'un développement avec démonstration d'efficacité, mais le CHMP a décidé de ne pas accorder l'AMM puisque l'AMM était demandée dans le cadre d'une maladie orpheline. Par ailleurs, les conditions pour accepter un deuxième orphelin n'étaient pas remplies. C'est-à-dire que quand vous avez un premier médicament orphelin, vous avez dix ans de garantie d'exclusivité (c'est-à-dire pendant dix ans, aucun médicament orphelin ne peut être mis sur le marché), à deux conditions :

- si vous avez un nouveau médicament qui est dans la même maladie, avec la même indication, vous pouvez obtenir une AMM si vous démontrez que le nouveau médicament est supérieur à celui qui est sur le marché et qui a le statut d'orphelin ; ou bien
- si vous pouvez démontrer que la capacité de production du premier médicament est limitée et susceptible d'être soumise à des aléas de production ou que la production était insuffisante.

Ce sont les deux conditions : un, il faut démontrer la supériorité et deux, il faut démontrer qu'il y a un problème d'approvisionnement potentiel et qu'il n'est pas question de garder un seul fournisseur. Il en faut deux. Là, c'était la deuxième condition qui était annoncée par le laboratoire et qui n'a pas été acceptée parce que l'on a dit : « Non, il n'y a pas de situation de défaut d'approvisionnement ».

M. BERGMANN : Moi, j'avais l'impression que cette protection des orphelins était pour des médicaments qui ont le même mécanisme d'action. Si demain il y a un laboratoire qui trouve un truc génial pour le Gaucher, qui est complètement différent de ce qui existe déjà, il ne peut rien faire pendant les dix ans ?

M. LECHAT : Là, c'est exactement le même puisque c'est l'enzyme, une substitution. C'est le même.

M. BERGMANN : Si c'était complètement différent, un mode d'action différent ? Par exemple, dans l'HyperTension Artérielle Pulmonaire (HTAP), une maladie orpheline, on a vu arriver successivement plein de médicaments, mais qui avaient des mécanismes d'action différents.

M. LECHAT : Je ne sais pas s'il y a quelqu'un des affaires réglementaires ici. Si vous avez un mécanisme d'action différent, vous pouvez espérer que vous allez apporter quelque chose de plus. Par conséquent, si vous démontrez que vous apportez quelque chose de plus par rapport au traitement disponible, c'est bon.

M. BERGMANN : Le plus, ça peut être un mécanisme d'action complètement différent.

M. LECHAT : A supposer que vous apportez quelque chose en clinique (c'est-à-dire en efficacité clinique). Un mécanisme d'action différent ne suffira pas. En plus du traitement de base, avec l'orphelin actuel, vous apportez un bénéfice supplémentaire. C'est ça l'idée.

M. BERGMANN : On pourrait les associer ?

M. LECHAT : Oui.

M. RICHE : Ça vous donnera un effet supplémentaire...

M. LECHAT : Oui, mais l'essai devra être en association avec le traitement de base et vous démontrez que vous avez plus.

Mme BONGRAND : C'est dix ans à partir de quand, s'il vous plaît ? De la commercialisation ? Par rapport au produit qui était le premier arrivé ? Parce qu'il me semble que le produit que l'on a, il y a plus de dix ans que l'on en dispose ou alors, je ne vois plus le temps passer, mais...

M. LECHAT : Je suis informel là-dessus. C'est peut-être l'AMM.

Oui, Catherine, vous savez ?

Mme BONGRAND : Ça fait bien plus de dix ans que l'on a le...

Evaluateur de l'ANSM : C'est l'AMM, oui.

M. LECHAT : C'est l'AMM.

Mme BONGRAND : Il me semblait qu'il y avait plus de dix ans que l'on avait le produit de... Non ?

M. LECHAT : Non. Apparemment non, parce que sinon, il n'y aurait pas eu le débat.

Cayston (aztréonam). C'est un antibiotique qui a déjà une AMM dans la mucoviscidose. C'est un aérosol. C'est un antibiotique qui se donne par aérosol, par des cycles d'un mois de traitement, tous les mois avec alternance (un mois sans, un mois avec), chez les patients infectés par pyocyanique. C'est une extension d'indication. Avant, c'était chez les enfants au-dessus de quinze ans. Là, ce sont les enfants au-dessus de six ans.

Ça a été un développement avec des études comparant par rapport au traitement de référence qu'est la tobramycine par voie inhalée, avec des cycles d'un mois. C'était sur six mois de traitement, avec l'efficacité basée, là encore, sur le VEMS, mais aussi sur le nombre d'hospitalisations sur six mois, sur la nécessité de traitement par voie intraveineuse contre le pyocyanique. Il y a un certain nombre de paramètres secondaires qui ont été considérés. Le critère principal était le VEMS qui gagne 10% par rapport au traitement de base qui a suffi à cette extension d'AMM chez l'enfant.

M. VITTECOQ : Chez le petit enfant.

M. ALBIN : C'est quoi exactement l'extension ?

M. LECHAT : Oui ? Pardon ?

M. ALBIN : C'est quoi exactement l'extension ? Je n'ai pas très bien compris.

M. LECHAT : C'est l'âge.

M. ALBIN : C'est l'âge ?

M. LECHAT : C'est l'enfant à partir de six ans. Avant, c'était quinze ans et au-dessus. Là, c'est six ans.

Afinitor, c'est l'évérolimus. Afinitor a déjà une indication dans le cancer du rein, dans le cancer du pancréas. Là, c'est une extension au cancer du sein chez les femmes, avec des récepteurs hormonaux et HER/neu négatif.

Le libellé de l'indication est assez précis. Pour les oncologues, ça leur parle sûrement, c'est en combinaison avec l'exémestane chez les femmes postménopausées, sans symptôme de maladie viscérale et après rechute ou progression, suivant un traitement par un inhibiteur de l'aromatase. C'est vraiment très précis.

Je ne sais pas si vous voulez faire des commentaires.

M. ALBIN : C'est juste pour préciser. Ce sont les femmes métastatiques osseuses, sans métastase viscérale, a priori, pas de métastase hépatique ou pulmonaire, avec une maladie lentement évolutive où l'on voulait peut-être retarder la chimiothérapie classique en ajoutant un antiaromatase, une thérapie ciblée avec un mécanisme d'action différent.

M. LECHAT : Est-ce ça représente beaucoup de patientes ?

M. ALBIN : Dit comme ça, oui, ça représente un certain nombre de patients. Cancer du sein métastatique osseux, ça peut être la première évolution métastatique d'une affection mammaire cancéreuse. C'est intéressant, surtout que ça peut retarder un peu l'utilisation de médicaments avec des profils de toxicité plus agressifs ou l'entrée d'autres médicaments cytotoxiques classiques qui peuvent intervenir plus tard.

M. LECHAT : Humira, c'est aussi une extension de l'indication à la spondylarthrite ankylosante sans signe radiologique. Il y avait l'indication. Là, on n'attend pas d'avoir les signes radiologiques pour...

M. VITTECOQ : Il y avait déjà l'indication ?

M. LECHAT : Il y avait déjà l'indication.

La différence, c'est absence de signe neurologique.

Les arbitrages européens :

Doribax, c'est le doripénem qui, actuellement, concerne le traitement des pneumonies nosocomiales. Le débat était sur la dose à utiliser qui était de 500 mg, toutes les huit heures, chez ces patients-là. Une étude a été interrompue pour infériorité du traitement par rapport...

M. VITTECOQ : Pour surmortalité.

M. LECHAT : Surmortalité par rapport au groupe contrôle et surmortalité ou infériorité avec la dose, si j'ai bien compris. Là, la recommandation ou l'AMM est changée en recommandant de doubler la dose, de faire à 1 g toutes les huit heures.

M. VITTECOQ : Sachant qu'ils n'ont pas démontrés, quand même...

M. LECHAT : Ou les 500 mg.

M. VITTECOQ : Doripénem a l'AMM plus large que ça pour les infections hospitalières. Ces études-là avaient été demandées au moment de l'enregistrement. Il y a une surmortalité dans le groupe qui reçoit le Doribax. Je crois que la *Food and Drugs Administration (FDA)* a retiré l'indication pneumonie associée à une ventilation.

A mon avis, les messages sont passés, en France, avec les réanimateurs. De ce fait, je ne crois pas qu'ils l'utilisent trop. Il y a eu tout un débat sur la dose. Je ne sais pas, M. BARRE, ce que vous en pensez. Je crois que dans la décision que l'on avait eue, il n'est pas clair que l'augmentation de la dose sera suffisante.

Nous, on avait plutôt plaidé pour ne pas garder l'indication. Je sais qu'il y a eu un *Scientific Advisory Group (SAG)*, je crois. Il y a des alertes qui sont suffisamment importantes pour que les gens soient prudents.

M. DOUCET : Je ne connais pas du tout le dossier. Pourquoi a-t-il eu initialement l'AMM ? La dose avait l'air d'être mal définie ?

M. VITTECOQ : Non. Le doripénem, c'est un pénem.

M. DOUCET : Oui.

M. VITTECOQ : Il y a trois pénems, à l'heure actuelle, sur le marché. Celui-là a une place... Ce n'est pas le meilleur des pénems, mais il a une place. Il justifie d'être sur le marché.

Ces doses sont claires pour l'ensemble du dossier, sauf pour les pneumopathies chez le patient ventilé pour lequel, pour des raisons pharmacologiques, de volumes de distribution, de plein de choses, ce n'est pas très clair.

Justement, ils devaient faire une étude pour démontrer son bon usage dans cette indication. Manque de pot, il y a une surmortalité.

M. LECHAT : Tolpérisone, ça a été un arbitrage, un article 31, annoncé par la Hongrie. C'est un spasmolytique qui avait une indication assez large sur les troubles spastiques des différents syndromes neurologiques. Ce n'est pas loin du baclofène.

Le débat était parce qu'il y avait eu un certain nombre de réactions allergiques graves avec ce produit. Finalement, il n'y a pas de suspension du produit.

Nous, on ne l'a pas, en France. Il est dans quelques pays européens. Il y a eu une restriction de l'indication au syndrome spastique postaccidents vasculaires cérébraux.

Loraxin est intéressant dans le cadre de la discussion des génériques et des attributions des bioéquivalences. Loraxin, c'est un arbitrage qui a été lancé par le *Co-Ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures (CMD)* (c'est-à-dire avec le comité qui s'occupe des procédures décentralisées et reconnaissances mutuelles) parce qu'un laboratoire générique venait avec un dossier de démonstration de bioéquivalence basée sur le métabolite. La loratidine est métabolisée en desloratidine qui est le métabolite actif, qui représente la majorité de l'activité pharmacologique et thérapeutique. C'est un antihistaminique. La loratidine, elle-même, a une partie de l'activité.

Ils avaient démontré, dans le dossier, la bioéquivalence, uniquement sur le métabolite. Il n'y avait pas la bioéquivalence sur le produit parent.

Je ne sais plus quel pays a dit au *CMD* : « Nous, on n'est pas d'accord. » Je ne pense pas que ce soit la France, pour une fois.

Le débat a été lancé. On en a discuté au *CHMP*. Ces conclusions sont relativement importantes parce que le *guideline* sur la bioéquivalence a évolué. Depuis 2010 – je crois que c'est juillet 2010 – on a dit : « Maintenant, on ne veut plus entendre parler de bioéquivalence basée uniquement sur le métabolite. Il faut, dans la mesure du possible et quand c'est possible, baser la bioéquivalence sur le produit parent ». Or là, on peut doser le produit parent puisqu'ils l'avaient démontré. Vous pouvez le doser.

Ce qui s'est passé, c'est que le laboratoire a essayé de contourner, en proposant son dossier basé sur un *well established use*, en disant : « La loratidine est utilisée depuis longtemps. Mon dossier est un *well established use* », mais en donnant quand même les données. De ce fait, on a dit : « Ça, c'est un contournement du développement des génériques. On ne veut pas. On n'accepte pas ». On n'accepte pas :

- un, qu'un générique se présente comme un *well established use*, et
- deux, qu'une bioéquivalence soit basée sur le métabolite.

Cette position est assez importante parce que l'on a le problème avec, actuellement, d'autres génériques qui, effectivement, ont du mal à avoir une bioéquivalence sur le produit parent et qui se présentent avec des données de bioéquivalence sur le métabolite.

M. BARRE, je ne sais pas si vous voulez faire un commentaire là-dessus, non ? M. BAUMELOU ?

M. BAUMELOU : Comment, pour le clinicien de base, expliquer que l'on puisse avoir une bioéquivalence sur les métabolites, sans avoir une bioéquivalence sur la spécialité ?

M. LECHAT : C'est parce que c'était caricatural avec le clopidogrel. C'était indosable le clopidogrel pour des raisons techniques, simplement, de sensibilité puisque là, on a un rapport de 1 à 1 000 en termes de concentration. Le métabolite est 1 000 fois plus présent que le produit parent puisqu'il est immédiatement métabolisé. C'est pour ça. C'est difficile, techniquement, de le doser. Toutefois, le progrès des méthodes analytiques a fait qu'avec le spectromètre de masse, les pharmaciens pourront compter... Avec les progrès de la *Single Cell Mass Spectrometry (SCMS)*, vous pouvez maintenant descendre en sensibilité.

On peut, à la limite, dire : « Si le métabolite actif est le seul actif, à la limite, c'est justifié ».

C'est beaucoup plus satisfaisant pharmacologiquement (puisque la bioéquivalence atteste l'absorption) de démontrer le produit parent puisque vous n'avez pas qu'un seul métabolite. La plupart du temps, vous en avez plusieurs. Baser la bioéquivalence sur un seul métabolite, même s'il est actif... Forcément là, avec la loratidine, le produit parent était partiel et est actif. De ce fait, c'est beaucoup plus satisfaisant de baser la bioéquivalence sur le produit parent.

Le dossier que vous attendez tous : la trimétazidine. La trimétazidine, pour ceux qui ne connaissent pas, c'est le Vastarel, un nouveau produit.

On avait lancé un *referral* – vous vous souvenez – parce que l'on considérait que l'efficacité n'était pas franchement présente, en tout cas, dans les trois indications de ce produit (en ophtalmologie, en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) et en cardiologie), avec un signal de pharmacovigilance, notamment sur les syndromes parkinsoniens, lancés par la pharmacovigilance depuis un certain temps.

On a dit : « Rapport bénéfice / risque négatif, on lance l'arbitrage 31 ». C'était il y a un peu plus d'un an, quand même, que l'on avait lancé l'arbitrage.

Discussion. Je vous le fais court – résultat des courses : on est d'accord pour retirer les indications ORL et ophtalmologie. Toutefois, l'indication Angor a été maintenue – nous, on est resté négatifs, mais la majorité a

voté positif – en seconde intention chez les patients mal contrôlés ou ne tolérant pas les traitements antiangineux de référence que sont bêtabloquants, antagonistes calciques.

M. VITTECOQ : Ils sont encore réfractaires.

M. LECHAT : Oui. C'est l'Angor stable, mal équilibré ; réfractaire, si vous voulez. On pourrait donner du Procoralan, oui. C'est une bonne idée.

On n'a pas spécifié en second avis, en seconde intention. On n'a pas cité les médicaments qui sont...

J'en profite pour vous poser la question : est-ce que ça vous paraîtrait approprié (puisque nous, en France, on a la possibilité de limiter les conditions de prescription et délivrance des médicaments en centralisé)... Je vous pose la question parce que l'on pourra y revenir avec une présentation peut-être un peu plus conséquente, avec une diapositive au moins : est-ce que limiter la prescription aux cardiologues vous paraîtrait approprié ou inutile ? C'est-à-dire que là, la prescription ORL, ophtalmologie est supprimée (c'était quand même la prescription majoritaire). On laisse aux cardiologues. Faut-il vraiment le restreindre aux cardiologues ? Je vous pose la question. Quel est votre avis ?

M. RICHE : Vu les circonstances, je crois que ça vaut la peine, quoi que l'on décide de ne pas le faire sur un coin de table, mais d'avoir un dossier.

M. VITTECOQ : Bien sûr.

M. RICHE : D'avoir un dossier et de toute façon, de le regarder. De toute façon, à partir de cette nouvelle information, que ça disparaisse dans un secteur ou que l'Europe le garde dans un autre, ça vaut la peine. Il faut le regarder. C'est presque un principe.

M. LECHAT : D'accord. OK.

Lors d'une prochaine commission, en juillet – la dernière, d'ailleurs, avant les vacances – on vous représentera le dossier. M. RICHE...

M. RICHE : Oui.

M. LECHAT : Tout le monde le connaît par cœur, ce dossier. Il ne faut pas exagérer.

M. RICHE : Oui, mais c'est particulier puisque c'est restriction à une population de prescripteurs, d'après la question.

M. DOUCET : M. LECHAT, quelle est l'indication initiale du Vastarel ? C'était une indication Angor, point. Ce n'était pas deuxième intention, ce n'était pas...

M. LIEVRE : Ce n'était pas deuxième intention.

M. DOUCET : Non, ce que je veux dire, c'est que pourquoi l'Europe dit-elle : « Du coup, on le garde, mais on le garde dans une niche ». C'est-à-dire que l'on change l'indication. Sur quelle preuve ? Sur quel argument ?

M. LECHAT : Vous imaginez bien qu'il y a eu des discussions. Nous, on disait que les résultats des essais cliniques, quand vous prenez le critère principal, étaient négatifs.

D'autres pays ont vraiment défendu le dossier, notamment en faisant un *distinguo* entre les patients symptomatiques et les asymptomatiques. Dans les sous-groupes de patients symptomatiques des dernières études (notamment Vasco, si je me souviens, c'était significatif sur les patients symptomatiques), ils ont dit : « Chez ces patients-là qui sont mal contrôlés, autant laisser à disposition, pour les cardiologues, ce médicament, dans la mesure où le syndrome parkinsonien n'est pas majeur. » Je vous repréciserai après. Il y a un certain nombre de mesures de surveillance postAMM que l'on va demander.

Le libellé a changé puisque c'était assez large comme indication. On pouvait le donner aux patients non symptomatiques.

Là, les italiens ont argumenté ; c'est-à-dire que ce n'est pas un traitement préventif. C'est un traitement chez les patients symptomatiques.

Vous voulez compléter ?

Evaluateur de l'ANSM : La nouvelle indication est basée sur cinq études cliniques qui ont été conduites avec la trimétazidine (trois études en association avec des bêtabloquants et deux études en association avec des inhibiteurs calciques). C'est sur la base de ces cinq études-là que le CHMP a décidé de maintenir une indication en seconde ligne.

M. VITTECOQ : On reverra le dossier dans la prochaine...

M. BARRE : Je ne me souviens plus que l'on ait vu cette étude qui distinguait les symptomatiques et les asymptomatiques. On avait vu ça ici ?

Evaluateur de l'ANSM : Les résultats sur les patients symptomatiques vous ont été présentés. C'est une analyse posthoc qui a été conduite sur l'étude Vasco, lorsque l'étude avait été présentée en 2008. Egalement, lorsque l'on a présenté sur les conclusions de la réévaluation bénéfique/risque, vous aviez les données sur ces patients symptomatiques. Ça représente à peu près 1 500 patients sur les 1 900 patients, globalement inclus, dans l'étude. C'est une analyse qui a été conduite *a posteriori* par le laboratoire.

M. VITTECOQ : On met ça à l'ordre du jour de...

M. ALBIN : Juste un petit point puisque là, le médicament a été vu (le Vastarel), il y a six mois, par la commission. Ils ont prononcé une demande de radiation avec un service médical insuffisant, il y a six mois.

M. VITTECOQ : La Commission de transparence.

M. ALBIN : Oui, la Transparence.

M. LECHAT : Il est déjà déremboursé ou pas ?

M. VITTECOQ : Il est déjà déremboursé.

Evaluateur de l'ANSM : Depuis le mois de mars.

M. ALBIN : Il y a eu une demande de radiation, en tout cas.

Evaluateur de l'ANSM : Depuis le mois de mars, il est déremboursé.

M. ALBIN : Voilà.

Evaluateur de l'ANSM : Les ventes ont largement chuté sur la dernière année, en France.

M. LECHAT : En plus, on demande, dans le plan de gestion des risques :

- une étude d'utilisation pour vérifier que les nouvelles indications seront respectées, et
- une étude de surveillance pour avoir une évaluation la plus précise possible de l'incidence des syndromes parkinsoniens.

Il y avait une discussion sur la nécessité ou pas d'avoir une étude complémentaire chez l'insuffisant coronarien. Le laboratoire Servier avait proposé, au cours du débat, de proposer une étude versus placebo, à grande échelle, chez les patients en postangioplastie.

Finalement, nous, on n'était pas convaincus que cette étude aboutirait, serait réalisée dans un délai suffisant et apporterait, finalement, grand-chose dans le débat, dans un délai raisonnable (c'est-à-dire que l'on aurait les résultats dans cinq ans).

On n'a pas imposé cette étude au laboratoire. Il est libre de le faire s'il veut. Toutefois, comme on est resté négatif, nous, on ne voulait pas en entendre parler. On a dit : « Nous, c'est non. Ce n'est pas oui, si étude ».

M. BERGMANN : Comme d'habitude, sur ces produits-là, c'est très difficile. On n'obtient jamais des preuves tardives de l'efficacité. On sait les limites du dossier d'efficacité.

Si l'on veut réfléchir, il faut réfléchir bénéfique / risque. Risque, ce sont les syndromes extrapyramidaux. Les données que l'on a sont parcellaires.

Ma proposition sera – ça ne va pas forcément plaire parce que c'est toujours un peu de travail, mais c'est finalement moins_ plutôt que de demander une étude de phase IV d'utilisation au laboratoire, on va avoir des données assez éparses. Il serait très facile de reprendre, puisque l'on a trois ans d'ancienneté dans la base nationale, les ordonnances de Vastarel et de voir l'apparition, dans les mois ou les années, ou durant l'année ou les deux ans qui suivent, d'un traitement antiparkinsonien et l'apparier avec des malades de même âge, sans Vastarel.

Si l'on voit apparaître un nombre significatif de médicaments du Parkinson dans les mois qui suivent le début d'un traitement du Vastarel, avec des données exhaustives de prescription de néotraitement de Vastarel, on a une assez bonne appréciation de l'incidence. Si cette incidence est élevée par rapport aux données de pharmacovigilance, on va avoir des billes pour dire : « Oh là là, attention, essayons de restreindre le champ de la prescription. »

Evaluateur de l'ANSM : Dans les données déposées par le laboratoire, il y a une étude qui a été faite par l'*Institute of Medical Science (IMS)* qui évalue justement les coprescriptions de Vastarel avec des antiparkinsoniens. C'est un point qui a déjà été discuté, l'étude dont vous parlez.

M. BERGMANN : Ça donne quoi ?

Evaluateur de l'ANSM : Il y avait un léger surplus de traitement chez les patients qui prenaient du Vastarel.

M. BERGMANN : Là, ça serait intéressant d'avoir les chiffres.

Evaluateur de l'ANSM : Cette étude avait été déjà discutée au niveau national, quand on avait présenté les résultats du bénéfice / risque. Ça a aussi entraîné un certain nombre de mises en garde et de contre-indications qui ont été ajoutées au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), au niveau européen.

M. BAKCHINE : Juste un point méthodologique pour vous répondre, c'est que vous ne traitez pas systématiquement par antiparkinsonien les syndromes extrapyramidaux iatrogènes. De ce fait, cette coprescription...

M. VITTECOQ : On va peut-être arrêter là parce que sinon... On fait le débat dans quinze jours, non ?

M. LECHAT : Oui, on arrête là.

Juste une dernière précision : dans les études postAMM, on a demandé aussi une étude pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal parce que...

Evaluateur de l'ANSM : Qui évalue à la fois l'impact de l'âge et de l'insuffisance rénale. Il y a...

M. LECHAT : Oui. Le laboratoire propose une réduction de dose chez l'insuffisant rénal, mais qui n'est pas vraiment documentée.

Il y a un autre arbitrage intéressant qui est sur la mifépristone. La mifépristone Linpharma, c'est une histoire assez similaire à la loratidine.

La mifépristone, je vous rappelle, est prescrite dans les interruptions de grossesse médicamenteuses, en association avec une prostaglandine, misoprostol ou gemeprost.

Il y a eu un débat parce que ce générique s'est présenté comme un dossier hybride. C'est-à-dire, un dossier hybride, vous n'êtes pas obligé de démontrer une bioéquivalence si vous pouvez fournir suffisamment de données cliniques.

Il se trouve que dans le dossier de pharmacocinétique, la bioéquivalence par rapport au produit de référence n'est pas strictement démontrée, dans la mesure où la C_{max} est légèrement supérieure à la C_{max} du produit de référence. D'où la discussion et le *referral* lancé par la France, en disant : « On n'est pas content. Il y a un problème sur ce dossier qui se présente comme – pour éviter de se présenter comme un générique – un hybride et tente de se passer d'une démonstration stricte de bioéquivalence. »

Il y a eu pas mal de débats dans la mesure où le laboratoire a présenté des études (une étude américaine et une étude australienne), mais qui ne sont pas faites avec le misoprostol tel qu'il serait administré en Europe.

Les doses utilisées de mifépristone peuvent être différentes puisque l'on a soit 200 mg, soit 600 mg.

Finalement, résultat du débat : le CHMP a considéré que l'augmentation de la C_{max} ne représentait pas un problème véritable, pas de perte d'efficacité, a priori.

M. VITTECOQ : On pensait que non.

M. LECHAT : On pensait que non puisqu'en plus, c'est 200 mg. On peut utiliser 600 mg en termes de sécurité d'emploi.

Il y a eu un débat sur le risque d'utilisation hors AMM de ce produit par rapport à la Mifegyne (au produit princeps). Finalement, la majorité des pays – et nous nous sommes ralliés à cette position... On a été finalement d'accord pour accorder l'AMM, à la condition – c'était pour ça que l'on finalement été d'accord avec la majorité ; de toute façon, il y avait une immense majorité pour donner l'AMM – qu'il y ait une étude extrêmement précise d'utilisation du produit pour vérifier que le produit n'était pas prescrit en Europe, hors de l'AMM du princeps (c'est-à-dire avec la prostaglandine adéquate et aux doses adéquates).

M. VITTECOQ : Surtout d'après le bon usage.

M. LECHAT : Sur l'étanercept, c'est juste une extension de l'indication, chez le jeune, pour l'arthrite juvénile. C'était surtout ça.

Antifibrinolytique, juste un mot. Le débat sur les antifibrinolytiques, ça fait aussi un certain temps qu'on l'a.

Pour vous résumer, on était parti d'une suspension d'AMM de l'aprotinine, suite à l'étude canadienne qui montrait une suspicion de surmortalité (l'étude Bart). Au bout d'un an, on a eu des débats pour savoir si c'était... Certains pays prônaient la levée de la suspension. C'est ce qui s'est passé *in fine*. Au passage, le

CHMP a pris l'initiative d'essayer d'harmoniser, en tout cas, ou de réévaluer le bénéfice / risque des autres antifibrinolytiques que sont l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique.

Avec cette harmonisation des RCP, on a supprimé un certain nombre d'indications des antifibrinolytiques. La Commission d'AMM nous a dit : « Mais de quoi, de quoi ? Un article 31 n'est pas fait pour faire une harmonisation du RCP, surtout que c'était le 31 de l'aprotinine ; ce n'était pas le 31 de l'acide tranexamique ou de l'acide aminocaproïque ».

La Commission européenne qui, maintenant, analyse très précisément toutes les décisions du CHMP, maintenant, à chaque CHMP, on a à peu près cinq, six lettres de la Commission européenne qui nous demandent de nous justifier et de justifier les décisions que l'on a prise.

Là, il a fallu réécrire l'*Assessment report* et la justification (la suppression d'un certain nombre d'AMM, d'indications de l'acide tranexamique), en disant qu'il n'y avait pas de données et que les données de *Safety* étaient devenues suffisamment probantes pour dire que dans les indications que l'on a supprimées, le rapport bénéfice / risque était négatif.

De ce fait, c'est l'*European Medicines Agency (EMA)* qui a réécrit une partie de ce rapport pour la Commission européenne.

▪ **Médicaments anti-infectieux**

M. VITTECOQ : L'Unacim, ampicilline / sulbactam, on n'est vraiment pas dans l'innovation. C'est simplement actualiser le RCP pour faire apparaître les colites pseudomembraneuses comme effet secondaire ; ce qui est, à mon avis, plus un retard d'actualisation qu'autre chose.

Si vous êtes d'accord, on approuve.

▪ **Médicaments de neurologie, psychiatrie, anesthésie et antalgie**

M. BAKCHINE : C'est un truc purement réglementaire. Ce sont des demandes d'extension, plus exactement des précisions sur un certain nombre de rubriques (4.3, 4.9) concernant l'Aotal, là aussi, molécule de pointe.

A priori, il n'y avait pas de problème particulier, juste le problème déjà discuté et débattu de l'efficacité de ce produit qui est loin d'être établi. Il y avait un certain nombre d'études, notamment l'étude *Combine* qui avait été publiée en 2006 (de mémoire), qui avait montré que ce n'était pas beaucoup plus efficace que le placebo.

M. VITTECOQ : OK. Merci bien, M. BAKCHINE.

▪ **Médicaments de diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie**

Evaluateur de l'ANSM : En diabétologie, j'ai juste quatre dossiers génériques qui correspondent à des harmonisations de RCP sur le princeps. Ça fait suite à des procédures européennes qui concernent les rubriques de sécurité. C'est un avis favorable du groupe de travail.

Evaluateur de l'ANSM : Galactogil est indiqué dans le traitement d'appoint de l'insuffisance de sécrétion lactée. Le laboratoire a déposé une demande pour mettre à jour les rubriques « conduite automobile », « effets indésirables » et « surdosage » du RCP, ainsi qu'une harmonisation de la notice sur les nouveaux *templates*.

Cette demande a été évaluée conjointement avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon. Le principal changement est l'ajout d'un certain nombre d'effets indésirables pour les affections du rein et des voies urinaires, des affections du métabolisme et de la nutrition et les affections de la peau et du tissu sous-cutané. Ce sont les principaux changements de l'AMM.

M. BELEGAUD : A propos de Galactogil, je m'étonne que l'on en parle encore en juin 2012. C'est un produit qui est sur le marché depuis 1957, qui a été validé en 1998. C'est un produit à base d'extraits de plante (le galéga).

Je m'étonne que suite à la revalorisation des médicaments à base de plante médicinale dont l'échéance était, je crois, fin 2011, suivant la directive 2004, ce produit soit passé. Pourquoi je dis ça ? C'est de la même firme (c'est l'prad), même produit. Elle a fait une demande de complément alimentaire, il y a deux ou trois ans, à l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Le dossier a été refusé. Il a été refusé, pourquoi ? Parce que le dossier toxicologique était nul. C'est-à-dire qu'il y avait une étude rat treize semaines, non Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), faite par un laboratoire universitaire de Téhéran. Je n'ai rien contre l'université. Je n'ai rien contre l'Iran. Ce sont des animaux qui ont eu, en histologie, deux organes examinés (alors que je vous rappelle qu'en BPL, on liste à peu près une quarantaine d'organes et de tissus). On n'a aucune donnée de génotoxicité acceptable. On n'a aucune donnée des fonctions de reproduction, aucune. On n'a aucune donnée du passage dans le lait. Or, je vous rappelle que la première cible est le nouveau-né. De ce fait, il y a deux alcaloïdes qui sont présents, la galégine et l'hydroxygalégine, qui sont des molécules appartenant à la famille des guanidines. On ne sait pas.

Ce que l'on sait, par ailleurs, c'est que les ovins qui bouffent du galéga dans les champs ou dans les forêts ont des toxicités.

Je m'étonne que ce produit soit encore sur place. Comment se fait-il qu'à la revalorisation des plantes médicinales, suivant la directive 2004, ce dossier soit passé sans dossier toxicologique ? Je ne sais pas. Je crois qu'il y a des membres du groupe ici. Je pense à mon ami, M. MOULIS.

M. MOULIS : Il n'a pas été vu.

M. BELEGAUD : Il n'a pas été vu. Je m'étonne qu'il soit encore là. C'est quand même un comble.

Evaluateur de l'ANSM : Il n'est pas considéré comme un médicament à base de plante, mais comme un médicament...

M. BELEGAUD : Comment ?

Evaluateur de l'ANSM : Il ne fait pas partie...

M. BELEGAUD : Je ne sais pas moi, je vous le dis.

Evaluateur de l'ANSM : C'est considéré comme un médicament...

M. BELEGAUD : Un produit, s'il est complément alimentaire, on accepte n'importe quoi. Là, il a été refusé en complément alimentaire. Là, il est présent en médicament.

M. VITTECOQ : Le message est retenu.

M. BELEGAUD : Il faut se baser sur le fait que la pharmacovigilance n'a rien vu – ce qui est fort probable – et qu'il a 50 ans d'existence.

M. VITTECOQ : Bien sûr, on le sait.

OK. Il faut, bien entendu, à mon avis, le mettre au-dessus de la liste pour la réévaluation rapport bénéfice / risque, compte tenu particulièrement de cette différence entre l'ANSES et la...

Ceci étant, est-ce que ça change quelque chose dans la discussion d'aujourd'hui ?

M. BELEGAUD : Non, je ne pense pas.

M. VITTECOQ : A mon avis, non, ça ne change rien.

M. BELEGAUD : Je voulais quand même, à propos de ce produit, en parler.

M. VITTECOQ : Il faut le revoir en priorité, bien entendu.

D'accord. Merci bien, M. BELEGAUD, de l'intérêt d'avoir des experts à cheval sur différentes agences.

M. BELEGAUD : Polyvalence des experts.

Evaluateur de l'ANSM : Dossier suivant : Kayexalate. C'est juste une modification de l'information scientifique pour rajouter une mise à jour en conformité pour tout ce qui est excipient à effet notoire. On a rajouté tout ce qui était excipient dans ce libellé. Il n'y a rien de spécial pour cette demande de modification de l'information. On a rajouté l'utilisation avec du sorbitol Kayexalate. C'est tout.

M. DOUCET : Par contre, on a eu un avis défavorable du groupe interaction sur l'adjonction, dans le RCP, du problème de l'association avec les digitaliques, dans la mesure où si le Kayexalate entraîne une hypokaliémie (puisque c'est quand même un risque important d'hypokaliémie), l'association avec les digitaliques pose problème.

Ça n'a pas été retenu par le groupe interactions médicamenteuses comme association à signifier puisque s'il y a une toxicité, elle ne résulterait que d'un effet secondaire de Kayexalate et non pas du produit lui-même ou d'un mésusage. Je le signale parce que l'on a suivi le groupe interactions médicamenteuses là-dessus.

Si l'on est strict sur le fonctionnement, la définition des associations et des problèmes d'interaction... Il est vrai que ce n'est pas une vraie interaction. Dans la mesure où il y a quand même des prescriptions de Kayexalate assez fréquentes, digitales encore plus fréquentes, est-ce qu'il ne faut pas redire aux prescripteurs que prescrire les deux en même temps nécessite un certain nombre de précautions ?

Moi, de mon côté, indépendamment de la définition d'une interaction, j'aurais été plutôt pour le signaler. J'ai eu l'occasion de voir un patient qui avait du Kayexalate au long cours, quasiment tous les jours pendant deux mois. Ce que je veux dire, c'est qu'il y a une banalisation du produit, par moment, qui est... Par la suite, c'est une question de réglementation ou de décision.

M. VITTECOQ : C'est de la précaution d'emploi finalement.

M. DOUCET : Qui est de la précaution d'emploi.

M. VITTECOQ : Dans le bon usage, il faut quand même surveiller les patients.

M. DOUCET : Mais au moins le rappeler, peut-être le rappeler plus fortement.

M. BOUR : Est-ce que c'est marqué qu'il faut surveiller la kaliémie ?

M. DOUCET : Oui. C'est marqué.

M. BERGMANN : J'ai un autre point pour lequel j'étais interrogatif, voire pas d'accord, c'est que la firme demandait de rajouter la mention : « le traitement devait être arrêté dès que la valeur de la kaliémie est au-dessous de 5 mEq ». La proposition est celle d'un avis défavorable puisque l'on dit : « Des informations complémentaires justifiant que ces propositions doivent être fournies, le laboratoire devra justifier la raison pour laquelle ce renforcement de libellé est demandé. Y a-t-il eu des accidents signalés ? »

Or, je pense que c'est une information importante. Quand on sait qu'il y a un retard à la baisse de la kaliémie après prise de Kayexalate... Ça, vous savez que Kayexalate et le KCl, ce sont les deux outils de la contre-visite (CV) de l'interne de base. C'est-à-dire que quand le potassium est bas, on en redonne ; quand il est haut, on donne du Kayexalate. C'est tous les soirs, tous les jours.

Il y en a un certain nombre qui, quand ils voient une kaliémie à 5, continuent à en donner parce que 5, c'est la limite supérieure. Or, il y a un effet retard. De ce fait, on se retrouve avec des hypokaliémies parce qu'il y a eu la dose de Kayexalate d'hier qui a permis de passer de 6 à 5, puis celle d'aujourd'hui qui est là. Par conséquent, je pense que l'information d'arrêter, quand on a atteint la limite supérieure (c'est-à-dire 5 ou 4,5 selon les laboratoires), est intéressante.

On demande des « accidents signalés ». Il est clair que je ne vais pas déclarer à la pharmacovigilance mes hypokaliémies post-Kayexalate. J'en ai tellement. C'est tellement courant que je ne vais pas les signaler.

En revanche, l'effet retard me laisse penser que cette information est utile aux prescripteurs.

M. VITTECOQ : M. BAUMELOU, est-ce que l'interne de néphrologie fait mieux que l'interne de médecine ?

M. BAUMELOU : Ecoutez, le néphrologue essaye d'apprendre aux internes que c'est un produit d'exception et que malheureusement, la CV n'est pas faite pour prescrire du Kayexalate. C'est évident.

M. VITTECOQ : Si...

M. BAUMELOU : La première, c'est pour regarder les bicarbonates. Non.

M. BERGMANN : Non, mais je veux dire que c'est comme ça que ça se passe.

M. BAUMELOU : Le risque d'hyperkaliémie sévère est largement surestimé. On flanque des hypokaliémies. On flanque des troubles digestifs majeurs parce que je ne sais pas si quelqu'un a pris une cuillerée à soupe de cette poudre. C'est absolument effroyable. C'est pour des choses que, très souvent, on traite autrement, c'est-à-dire, en particulier par une alcalinisation, si l'on regarde simplement le taux de bicarbonate sur le dernier ionogramme.

Vraiment le Kayexalate, la chose qu'il faudrait retenir, c'est que c'est vraiment un médicament d'exception pour des hyperkaliémies très sévères, ou bien il vaudrait mieux arrêter les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) ou les sartans. Il y a une panoplie de modes de traitement de l'hyperkaliémie modérée (par ce que j'appelle modérée : jusqu'à 6 mmol grosso modo). En plus, il n'y a jamais d'hyperkaliémie très sévère si l'on a un débit urinaire supérieur à 1 ml/min. C'est une chose qu'il faut savoir.

Vraiment pour un néphrologue, le Kayexalate est très mauvais. A la limite, si l'on veut éviter la rétention sodique du Kayexalate, quand on prescrit du Kayexalate, on peut prescrire maintenant du Reskali qui est une résine à base de calcium.

Il existe. Il est là. Il est bien pour les urgentistes.

M. VITTECOQ : Non, mais sur la question très précise, là, de... Il doit apparaître dans le RCP.

M. BAUMELOU : Le 5 mmol, je ne sais pas où ils sont allés chercher ça. Moi, je veux bien croire... Je ne suis vraiment pas sûr que vous ayez beaucoup d'études pour m'affirmer le caractère très retardé de l'hypokaliémie ; évidemment que c'est retardé. Il faut que ça se chélate dans le tube digestif.

M. BERGMANN : Quand on continue à en donner à 5...

M. BAUMELOU : Mais oui, c'est qu'il ne faut pas continuer.

M. BERGMANN : Il faut arrêter. C'est une information intéressante.

M. DOUCET : La remarque de M. BERGMANN rejoint finalement celle que j'ai faite, moi, sur l'histoire des digitaliques. Ça rejoint ce que vous venez de dire. C'est un médicament qui est parfois utilisé n'importe comment, certainement beaucoup plus qu'il ne devrait l'être. Comme vous le disiez, c'est le cadre de la CV, le KCl et le Kayexalate.

M. BAUMELOU : On voit ces coprescriptions sur certaines pancartes : KCl à gauche ou dans le flacon, et là, Kayexalate.

M. DOUCET : C'est là où il faut que l'on résolve un problème qui est de dire : est-ce qu'il faut que l'on s'appuie sur des données prouvées avec des études pour écrire quelque chose, ou est-ce que l'on ne peut pas mettre des *warnings* avant, en disant : « Faites attention, digitalique ça ne va pas trop avec s'il y a une hypokaliémie. La kaliémie à 5, attention » ? C'est toute la question du RCP, pour un médicament qui est galvaudé – ça, c'est certain – qui est utilisé n'importe comment.

M. VITTECOQ : Sachant que nos RCP sont faits pour les internes, c'est peut-être mieux de ne laisser que le traitement. Si l'on ne veut pas mettre « doit », « devrait être arrêté dès lors que la kaliémie... » puisque ça incite à surveiller la kaliémie... Finalement, c'est ce que l'on recherche, après tout. Par conséquent, il faut peut-être laisser quelque chose au potassium.

M. DOUCET : Dans ce cas-là, moi, je demande que l'on laisse quelque chose aussi sur les digitaliques parce que l'on est dans la même démarche. Ce qu'il y a, c'est que l'on a une discussion, nous, de spécialistes. Je ne suis pas néphrologue, mais on a une discussion d'hospitaliers et de spécialistes. Dans les cas habituels, c'est un médicament qui est parfois prescrit, c'est vrai, souvent, n'importe quand, n'importe comment.

Evaluateur de l'ANSM : Pour le groupe interactions, d'après ce qui est dans le relevé d'avis, la firme a fourni des données étayant leurs demandes, mais qui ont été considérées comme insuffisantes, en particulier, au regard de la mention d'interaction qui a été proposée. Je lis, là : il y a aussi le lithium. Il y a peu de données considérées comme suffisantes et pas de données cliniques, compte tenu, en effet, de l'utilisation très large de cette molécule qui permette de dire : « OK, il y a une problématique d'interaction ».

C'est dans ce sens-là qu'ils ont réfléchi, OK, pour des données *in vitro*, pour des données expérimentales. Toutefois, il n'y a pas de données cliniques qui permettent d'étayer cela.

Le groupe a tranché. Par la suite, on peut leur renvoyer cette interrogation. A la limite, ce que l'on peut faire, c'est mettre une mesure d'instruction – c'est tout ce que l'on peut mettre – pour insuffisance de données, en particulier cliniques, justifiant cette interaction. On renvoie à la firme. Je ne crois pas que l'on ait plus d'informations en retour de la part de la firme.

M. VITTECOQ : Attendez, la firme ne va rien sortir sur le lithium parce qu'elle n'a pas fait d'étude.

Evaluateur de l'ANSM : Non, elle ne sortira rien de plus, ni sur le lithium, ni sur les digitaliques.

M. VITTECOQ : Par contre, c'est une réalité. Je pense que pour l'interne qui fait sa CV, si la patiente est sous lithium et qu'il y a une hyperkaliémie, s'il est futé, il doit se poser la question : qu'est-ce qui va se passer ? A vrai dire, s'il se retourne vers son chef, M. BERGMANN va lui dire : « Téléphone à M. BAUMELOU... »

Il ne faut pas mettre : « il faut... ». Il faut des messages de prudence.

M. BIOR : Pour Paris, il faudrait que ça soit mis sur Phedra (logiciel de prescription informatisée), qu'ils ne puissent plus prescrire.

M. VITTECOQ : Que conclue-t-on ? Je défends l'idée que les RCP sont lus – contrairement à ce que pensent beaucoup de gens ici – par les internes, surtout ce genre de truc. Quand ils sont effectivement seuls le soir, imaginons le pire : c'est la CV du samedi soir. Là, c'est terrible. Il faut bien qu'ils se débrouillent. Dans ces cas-là, ils regardent le RCP.

Plus, globalement, on incite à la surveillance de la kaliémie, plus on y gagne. C'est ça l'objectif.

M. DOUCET : Oui, mais l'information initiale est le RCP.

M. VITTECOQ : Vous êtes d'accord pour qu'on le laisse au potassium et dire que l'on n'a pas d'information sur le lithium ? Car voilà, si l'on met : « On n'a pas d'information », déjà, ça veut dire que...

M. DOUCET : Je maintiens pour l'histoire des digitaliques aussi. On est obligé de rappeler certaines bases, malheureusement, parce que c'est du quotidien. C'est tellement banalisé que... ou, au moins, le rappeler par une phrase, mais le dire. Je pense que c'est un produit... Je ne sais pas quel est son volume de vente ni l'utilisation – non, je parlais du Kayexalate...

M. DOUCET : Les digitaliques, de moins en moins, mais on en voit encore.

M. VITTECOQ : Catherine, je sens que ça vous fait mal.

Evaluateur de l'ANSM : Non, pas du tout. Déjà en 4.2, ce que je voulais dire, il y a une phrase : « prendre la résine à distance d'autres médicaments ». Je crois qu'elle est mentionnée. Pour les digitaliques, si vraiment il y a une problématique, il faut « la creuser ». Je n'ai pas la réponse aujourd'hui.

On a demandé des données complémentaires à la firme. Ces données sont jugées insuffisantes. C'est à nous de décider, dans cette commission, en effet, si l'on demande à la firme d'aller plus loin pour étayer cette interaction ou si on se contente d'un avis défavorable tel que ça a été libellé par le groupe interactions. Toutefois, je n'ai pas plus de données.

En tout cas, pour la mention, il y a quand même « prendre la résine à distance d'autres médicaments », en 4.2, qui est mentionnée. Je vous le rappelle.

M. DOUCET : Il n'y a pas que les digitaliques dans l'histoire. C'est-à-dire qu'à partir du moment où l'on va s'exposer à une hypokaliémie – et comme dit M. BERGMANN, par moment, c'est souvent le résultat (dépasser un peu l'espérance par rapport à ce qui était prescrit) – tous les médicaments qui sont susceptibles d'agir, notamment tout ce qui est antiarythmique... allongement du QT, au moins, le signaler. Dans une mesure de précaution, le rappeler.

M. VITTECOQ : C'est du 4.4.

M. DOUCET : Je pense que ce n'est pas actuellement dans le 4.4.

M. LECHAT : C'est dans le 4.5. C'est discuté au 4.5, surtout les interactions. Je suis assez d'accord avec M. DOUCET. Il faut que ça apparaisse. Il est vrai que *stricto sensu*, dire que ce n'est pas une interaction, il ne faut pas pousser.

M. TRINH-DUC : M. VITTECOQ, juste un petit complément. Je vous rassure, le samedi soir, quand ils sont perdus et qu'ils trouvent un senior – ils en trouvent toujours un qui est en bas – ils lui posent la question. L'urgentiste lui dit de revoir les prescriptions existantes avant de rajouter le Kayexalate parce qu'il n'apparaît pas du tout dans la stratégie des prises en charge de l'hyperkaliémie. Il y a bien d'autres médicaments qui sont bien plus efficaces. Pour des kaliémies à 6, ne jamais leur conseiller de mettre du Kayexalate.

M. VITTECOQ : Bien. Par conséquent, on fait apparaître quelque chose dans les précautions d'emploi pour tous les médicaments agissant sur le rythme cardiaque – je ne sais pas quelle formule il faut trouver – dont les digitaliques.

M. DOUCET : Il faut rappeler qu'en cas d'hypokaliémie entraînée par le produit, tous les médicaments qui ont effectivement une action sur notamment l'espace QT doivent être réexaminés.

M. VITTECOQ : Surtout, l'intérêt – M. DOUCET, ce que vous sous-entendez – c'est qu'il vaut mieux ne pas avoir une action trop profonde et brutale sur la kaliémie, pour éviter qu'il y ait un impact délétère. C'est ça le truc. A vrai dire, ce qu'il faut – et je trouve que ce que dit M. BERGMANN avait du sens tout à l'heure – c'est que l'action soit retardée ; elle est retardée dans le principe. Ce n'est pas que c'est un *long acting*, mais que l'interne qui n'est pas au courant, il peut être dépassé par une hypokaliémie plus importante que ce qu'il pensait.

M. BOUR : Petite proposition : dans le Thésaurus (interaction), il y a un chapitre médicament hypokaliémiant, avec un libellé qui pourrait être très bien utilisé en 4.4 ou en 4.5.

M. VITTECOQ : Je propose que vous revoyiez ça, sinon, on ne va pas s'en sortir. Ce n'est pas complètement urgent, bien que ce soit de la CV.

Par la suite, il y avait autre chose dans le groupe ?

Evaluateur de l'ANSM : J'ai un dossier, une demande de modification pour la spécialité Clomid, le citrate de clomifène. C'est une revue des rubriques de sécurité. On en a aussi profité avec le laboratoire pour revoir

la posologie, pour l'aligner avec ce que l'on appelle le *Company Core Data Sheet (CCDS)*, c'est-à-dire les RCP internationaux de la firme.

On passe à une posologie, pour la stimulation de l'ovulation, de 100 mg/j pendant cinq jours pour un maximum de six cycles, alors qu'avant, on était à une posologie de 100 à 150 mg. On pouvait aller jusqu'à neuf cycles. On a vu aussi avec des experts de la procréation médicale assistée. Il vaut mieux ne pas insister sur une trop longue durée avec ce produit-là puisque l'on augmente le risque d'effets indésirables si l'on persiste, surtout s'il n'y a pas d'ovulation.

C'est la première ligne pour stimuler l'ovulation. Toutefois, ce n'est pas un produit, non plus, anodin. De ce fait, il ne faut pas insister trop longtemps et à de trop fortes doses. Notamment, par exemple, il y a des effets visuels qui peuvent être irréversibles. Par conséquent, on a aussi mis des précautions dans le RCP : « en cas de troubles visuels, il faut consulter et arrêter le traitement ».

▪ Médicaments en cardiologie et thrombose

M. LIEVRE : Céliprolol, c'est administratif puisque c'est un alignement de générique sur la spécialité, sur des modifications qui portaient sur la spécialité.

Evaluateur de l'ANSM : Il faut juste que pour les céliprolols, M. MARZIN et M. MASSON s'absentent quelques instants, s'il vous plaît.

M. LIEVRE : Ça y est, j'ai fini, à moins qu'il n'y ait des questions. Il y a beaucoup plus à dire sur Inegy.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a quelqu'un qui doit sortir pour Inegy ou pas ?

M. REVEILLAUD : J'ai une question sur le bêtabloquant en page 235 et 245. Dans le 4.5, pourquoi est-ce que l'on parle de l'association déconseillée avec le bépridil qui n'est plus commercialisé, l'Unicordium en l'occurrence (association déconseillée page 245) ? Est-ce que c'est utile de garder cette information-là pour un produit qui n'est plus commercialisé ?

M. LIEVRE : Il a toujours l'AMM.

M. REVEILLAUD : Oui, mais il n'est plus commercialisé.

M. LIEVRE : Vous êtes sûr ?

M. REVEILLAUD : Oui, sûr. J'ai vérifié dans le Vidal, ce matin encore.

M. LIEVRE : Ce n'est pas parce qu'il est... Il a son AMM. Qu'il ait l'AMM, ça c'est certain.

M. REVEILLAUD : Mais s'il n'est plus commercialisé ?

M. VITTECOQ : La question est : est-ce que l'on a retiré l'AMM de...

M. REVEILLAUD : Il est utilisé encore ? Non, il n'est plus utilisé. Il a son AMM, mais il n'est plus utilisé.

M. LECHAT : Non, je ne suis pas sûr. Il est très peu utilisé, ça c'est certain. Ça fait partie justement de la liste des produits de révision de bénéfice / risque à réévaluer en priorité parce qu'effectivement, il a toujours une AMM et il n'est plus utilisé. Il est à risque. C'est le bépridil.

Evaluateur de l'ANSM : Là, il y a une AMM qui est active. Effectivement, il y a un arrêt de commercialisation pour celui-là, en 2009.

M. VITTECOQ : Absolument, il a toujours une AMM. Il vaut mieux être prudent dans le RCP.

M. REVEILLAUD : Autre chose M. LIEVRE, les deux produits suivants dans l'association déconseillée diltiazem et vérapamil, ce sont des inhibiteurs classiques. En 2003, la société européenne de cardiologie vantait les mérites de l'association bêtabloquant et inhibiteur classique. Ça a été relayé ensuite. Là, ça a l'air d'être décrit comme vraiment déconseillé.

M. LIEVRE : Ça, c'est clair que ça dépend des inhibiteurs calciques. Aussi bien, on peut associer sans problème ou avec très peu de risques une dihydropyridine avec un bêtabloquant (le bêtabloquant pouvant d'ailleurs écrêter les augmentations de fréquence cardiaque provoquées par certaines dihydropyridines, celles qui sont à libération immédiate, du moins ; ça a un avantage potentiel). Autant avec les deux inhibiteurs calciques qui sont eux-mêmes bradycardisants, il y a un risque qui est non négligeable d'entraîner, d'abord une bradycardie excessive et deuxièmement, des signes de défaillance cardiaque. Simplement parce que les antagonistes calciques sont des dépresseurs de la contractilité, mais que du fait de la baisse de pression artérielle et de la mise en jeu au baroréflexe, il y a une compensation de cette diminution de la contractilité. Si l'on bloque le système sympathique avec un bêtabloquant, on peut avoir une diminution beaucoup plus importante de la contractilité.

M. REVEILLAUD : Due aux bêtabloquants où ce sont les prolols...

M. LIEVRE : Ça dépend des patients. Ces deux antagonistes calciques qui sont eux-mêmes à tropisme plus cardiaque que vasculaire et donc bradycardisants, surtout le vérapamil, sont clairement des produits à problème quand on les associe à un bêtabloquant. Si quelques spécialistes peuvent les utiliser dans certaines circonstances, sous une surveillance particulière... D'ailleurs, c'est déconseillé. Ce n'est pas contre-indiqué, mais ça reste quand même... Quand on lit tous les ouvrages de cardiologie, on voit que ces deux-là ne doivent pas, en principe, être associés à un bêtabloquant.

M. LIEVRE : Inegy : il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle qui a été approuvée récemment (ça date du 19 février 2012) et qui comprenait plusieurs demandes. Il y avait des demandes sans problème qui étaient liées à la limitation de l'usage de la simvastatine 80 mg chez des patients qui avaient une hypercholestérolémie familiale homozygote. La limitation concernait l'examen soigneux du rapport bénéfice / risque, sachant qu'à 80 mg/j, la simvastatine expose beaucoup à un risque musculaire, probablement plus, par exemple, que l'atorvastatine à la même dose, malgré la puissance de l'atorvastatine.

Il y avait une demande d'ajout d'interactions et de contre-indications (il n'y avait pas de problème) et un ajout, au 4.8, de tendinopathie et de rupture tendineuse ; ce qui va aussi avec les problèmes musculaires. Ça, ça n'a pas posé de problème.

Ce qui a posé un problème, c'était la demande d'extension d'indication d'Inegy qui n'a qu'une indication biologique pour diminuer le *Low Density Lipoprotein (LDL)* cholestérol en association avec une statine ou, en première ligne, en cas d'intolérance aux statines. Cette demande d'extension d'indication était fondée sur les résultats d'une étude qui s'appelle *Study of Heart And Renal Protection (SHARP)*. Il s'agissait de la prévention des événements cardiovasculaires majeurs dans l'insuffisance rénale chronique, donc, quelque chose de, finalement, extrêmement large parce que l'insuffisance rénale chronique, si l'on met la barre à 60 ml/min de clairance de la créatinine, on a beaucoup de monde à traiter.

Il y a eu plusieurs avis. Il y a eu :

- un avis du groupe cardio-thrombose du 22 septembre 2011 qui a abouti à une mesure d'instruction ; et
- un avis du 12 avril 2012 qui est encore une mesure d'instruction.

Pourquoi ? Simplement parce que *SHARP* est une étude qui est extrêmement difficile à interpréter et que la firme a interprété, évidemment, à son avantage.

SHARP a comparé, chez des patients qui avaient une insuffisance rénale chronique et qui étaient censés ne pas avoir une indication de traitement systématique par statine et qui avaient un cholestérol dit « LDL cholestérol » dit « normal »... On a comparé, sur un an, trois traitements qui étaient :

- la simvastatine toute seule,
- Inegy, association simvastatine plus ézétimibe, et
- ézétimibe seul.

Le problème est que ça n'a duré qu'un an et que par la suite, les patients qui étaient traités par simvastatine...

Je recommence : c'était association, simvastatine seule ou placebo.

M. VITTECOQ : La dose de simvastatine ?

M. LIEVRE : Ça doit être 20 mg puisque c'était l'association Inegy (c'est 20 de simvastatine et 10 d'ézétimibe).

Il y avait trois groupes :

- simvastatine plus ézétimibe,
- simvastatine seule, et
- placebo.

Ce qui aurait permis de savoir quel était l'apport de l'ézétimibe à la simvastatine.

Malheureusement, le groupe qui recevait simvastatine seule a été rerandomisé à un an. On a des patients qui ont été mis soit dans le groupe placebo, soit dans le groupe association. Finalement, au terme de l'étude, l'analyse a été faite en comparant l'association au placebo.

Il y a un bénéfice : il y a 16% de diminution des évènements cardiovasculaires majeurs (bénéfice significatif qui est évident) avec l'association comparée au placebo. Le problème est que l'on ne sait pas ce que l'ézétimibe a apporté à la simvastatine.

Qu'est-ce que l'on aurait eu avec la simvastatine seule contre placebo ? Il y a aussi quelques questions que l'on peut poser sur des patients, dans l'étude, qui auraient dû, probablement, recevoir une statine.

La demande de la firme peut être considérée comme un essai de passage en force pour imposer l'association fixe, sans avoir démontré que l'ajout d'ézétimibe à la simvastatine apporte quelque chose à l'efficacité du produit. Evidemment, sur un an, ils ont démontré que l'ajout de l'ézétimibe apportait une baisse supplémentaire du *LDL* cholestérol. Toutefois, ça s'est limité à cet effet biologique. La démonstration est limitée à l'effet biologique.

La France n'a pas été la seule à faire cette objection majeure. Finalement, le *Reference Member State (RMS)* a donné un avis non favorable à l'indication. A la fin de la procédure, il a refusé l'indication.

On va retrouver, quand même, mention des résultats de l'étude *SHARP* au niveau du 4.8, avec un petit chapitre sur les résultats de sécurité de cette étude. Par ailleurs, aux propriétés, en 5.1 (propriétés pharmacodynamiques), il y a les résultats de l'efficacité de l'association dans l'étude *SHARP*. Toutefois, il y a un petit paragraphe qui précise : « Cependant, le schéma de cette étude n'a pas permis de déterminer la contribution spécifique de l'ézétimibe pour réduire significativement le risque d'accident vasculaire majeur chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique. »

Je rappelle qu'il y a eu plusieurs études qui ont été réalisées en comparant la simvastatine seule à la simvastatine plus ézétimibe, et qu'aucune de ces études n'a permis de démontrer que l'ézétimibe apportait quelque chose sur le plan clinique.

Il y a une étude de régression de plaque dans la carotide qui n'a rien démontré. Actuellement, il y a une très grosse étude en cours – dont j'ai oublié l'acronyme – depuis très longtemps (depuis pratiquement l'obtention de l'AMM du produit) et dont on nous promet toujours les résultats pour l'année prochaine. On nous promet les résultats de cette étude pour un des prochains grands congrès de cardiologie : *American Heart 2012*, probablement pas, peut-être l'*American College of Cardiology (ACC)*. C'est en mars 2013. On aura peut-être les résultats de cette grande étude qui compare simvastatine seule à Inegy.

M. VITTECOQ : Finalement, à vous entendre, il n'y a pas d'information nouvelle sur l'ézétimibe depuis quasiment son AMM, il y a – combien de temps – sept ou huit ans, non ? Je ne sais plus. En termes de vente, c'est important Inegy ou... ?

M. LIEVRE : En France, je ne sais pas. Dans le monde, oui. Inegy est très prescrit aux Etats-Unis. D'ailleurs, la *FDA* a donné l'indication « insuffisance rénale chronique » pour Inegy.

Mme BONGRAND : Je ne comprends pas pourquoi il n'y a pas eu un bras ézétimibe seul. Ce n'était pas évident ?

M. LIEVRE : Il n'y a pas tellement lieu d'avoir un bras ézétimibe seul.

Mme BONGRAND : Dans cette étude.

M. LIEVRE : Utilisé seul, l'ézétimibe diminue le *LDL* cholestérol de façon très limitée, très faible. C'est moins de 20% de toute façon. C'est plutôt, en moyenne, 18% de diminution de *LDL*, alors qu'avec une statine, même avec une dose modérée de statine, on a des diminutions qui vont tout de suite dans les 35%. Avec de fortes doses de statine ou les statines les plus puissantes actuellement, on arrive à diminuer jusqu'à 45, 50%.

De ce fait, le positionnement de l'ézétimibe, dès le départ, était plutôt un positionnement en association avec une statine parce que les mécanismes d'action sont complémentaires. L'ézétimibe inhibant l'absorption de cholestérol, les statines augmentant la capture des *LDL* particules par le foie et donc, l'excrétion, par la suite, du cholestérol dans la bile, on a des mécanismes complémentaires qui font que ça augmente beaucoup l'efficacité des statines.

La présentation de l'avantage d'Inegy par la firme est de dire que l'on peut, pour obtenir la même baisse de *LDL* cholestérol, utiliser une plus faible dose de statine plus ézétimibe. Par conséquent, on aura moins de problèmes d'effets indésirables et en particulier, de risques musculaires.

Ce qu'ils n'ont pas démontré, c'est qu'en faisant cela, on avait le même effet que la dose de statine qui donne la même baisse de *LDL* cholestérol.

On sait que l'efficacité des statines sur le plan de la prévention des évènements cardiovasculaires est dépendante de la dose. Toutefois, on n'est pas absolument certain que tout provient de l'effet sur le *LDL*. Il y

a plusieurs hypothèses qui font que peut-être, les statines auraient un effet qui ne passe pas entièrement par le *LDL* cholestérol.

Tout repose là-dessus. Tout l'argumentaire de la firme repose sur cette utilisation d'une faible dose de statine plus ézétimibe pour remplacer une forte dose de statine.

M. LECHAT : Juste à la fin de la première année-là, où ils ont rerandomisé le groupe simvastatine, sur les événements, il y a avait une tendance ou il y avait quelque chose ou il y avait un... ?

M. LIEVRE : Effectivement, nous avons demandé, et le *RMS* également, que la firme nous donne les résultats sur les événements cliniques à la fin de la première année.

Il y a une tendance favorable à Inegy, à l'association par rapport à la simvastatine seule. C'est une tendance favorable sur un petit nombre d'événements. Quand on regarde les intervalles de confiance, on ne peut strictement rien conclure. Ça peut être une piste, mais pas plus.

M. BAUMELOU : Je trouve que la conclusion est très satisfaisante sur le plan de l'utilisation de ces médicaments parce que ce n'est ni une réponse de néphrologues ni une réponse de spécialistes de grands essais cliniques. Pour le néphrologue, c'est extrêmement choquant. C'est vraiment un essai de cardiologie ça. C'est extrêmement choquant de mettre dans un même panier :

- des insuffisants rénaux chroniques qui ont 60 ml/min de clairance,
- des transplantés rénaux, et
- des hémodialisés qui sont en dialyse péritonéale et en hémodialyse.

C'est extrêmement choquant. C'est d'autant plus choquant que si l'on applique au pied de la lettre l'indication qui est revendiquée par le laboratoire, n'importe lequel de ces patients doit recevoir systématiquement une association 20 mg plus 10 mg d'ézétimibe. Je trouve que fondamentalement, c'est de la mauvaise médecine. Pourquoi c'est de la mauvaise médecine ? C'est parce que ça se situe à un moment où l'on ne sait pas bien si (même pas l'ézétimibe) la prescription de simvastatine doit être systématique chez ces patients-là. Il est probable que dans la catégorie insuffisance rénale chronique deux, trois, quatre, c'est logique. En hémodialyse, vous avez des patients qui, spontanément, sont hypolipidémiques. De ce fait – c'était juste ce que vous venez de dire sur le *LDL* cholestérol – il y a des éditoriaux dans la presse néphrologique qui se demandent s'il y a un bénéfice à baisser le *LDL* cholestérol, systématiquement, chez ces patients.

On a l'impression que cet essai, son résultat est un peu décalé d'une dizaine d'années, probablement, par rapport à sa conception. Je trouve que sur le fond, ce n'était pas de la bonne médecine.

M. LIEVRE : Comme je le disais tout à l'heure, il y a également le fait que certains patients auraient dû être traités par simvastatine.

Dans cette étude, si je me souviens bien, il y avait 23% de diabétiques de type 2, avec des patients qui avaient d'autres facteurs de risques cardiovasculaires. Ce qui fait que même s'ils avaient un *LDL* cholestérol qui était dans les limites recommandées par les recommandations internationales qui sont fondées sur une règle au doigt mouillé (vu qu'elles sont mal fondées sur les preuves), je pense qu'il y avait beaucoup de patients qui auraient dû être traités de toute façon. Ce n'était pas étonnant de voir un bénéfice par rapport à un placebo pur dans cette population.

Il est vrai que l'hétérogénéité de la population était grande et en particulier, du fait de l'introduction de patients sous dialyse. Or, l'effet de l'ézétimibe (si l'on s'amuse à regarder les sous-groupes) est nettement moins évident chez ceux qui sont sous dialyse. Il y a même, si je me souviens bien, une interaction significative. D'ailleurs, il y a plusieurs études qui ont été réalisées, de traitement par statine contre placebo chez des hémodialisés, et qui n'ont pas pu arriver à conclure un bénéfice vraiment avéré de ce traitement, dans cette population bien précise, bien que les patients hémodialisés soient à très haut risque cardiovasculaire. Toutefois, il ne semble pas que le traitement par statine permette d'abaisser réellement leur risque.

M. VITTECOQ : OK. Bien.

M. LIEVRE : Il y avait un dernier dossier qui est...

M. REVEILLAUD : M. LIEVRE. Dans la vraie vie, ce qui se passe, c'est quand les patients ne supportent pas les doses fortes de statine, on baisse la statine, on rajoute des ézétimibes et on a un profil biologique parfait et une tolérance surtout bien meilleure.

M. LIEVRE : Oui, mais le problème est que l'on ne sait pas si ce profil biologique parfait s'accompagne d'un bénéfice sur le plan cardiovasculaire qui est du même ordre que celui que l'on obtient avec une dose plus

forte de statine ; sachant qu'aussi, la tolérance aux statines peut dépendre de la molécule utilisée. Certaines sont mieux tolérées sur le plan musculaire.

On est toujours dans l'incertitude à ce jeu-là. Il y a l'étude qui a été réalisée sur la plaque carotidienne, l'étude qui a été réalisée chez des insuffisants cardiaques et une étude aussi chez des patients qui avaient une insuffisance valvulaire qui n'ont rien montré.

M. BAUMELOU : J'ajouterais que pour la population des hémodialysés à très haut risque, il faut vraiment bien réfléchir aux risques, chez ces patients, d'introduire systématiquement un nouveau médicament.

C'est l'évaluation du bénéfice / risque s'ils veulent se lancer dans une telle catégorie de patients, dans une telle niche. On voit bien qu'il y a une poussée formidable. *Le Figaro* faisait la première page, l'autre jour, sur la survenue d'infarctus du myocarde chez les hémodialysés qui était un truc... C'est évident qu'il y a une augmentation du risque.

Vraiment, cette évaluation, en plus, n'est pas réalisée dans cet essai-là.

M. LIEVRE : Le dernier dossier est à nouveau le minoxidil (le minoxidil dont on a déjà parlé). Là, contre toute attente, il s'agit d'une modification de RCP pour harmoniser avec les libellés adoptés lors d'une procédure de *Worksharing* pédiatrique.

Lorsque l'on avait regardé le minoxidil pour la première fois (cette année ou l'année dernière), on s'était aperçu qu'il était utilisé en pédiatrie. Je ne comprends pas, compte tenu des très nombreux effets indésirables de ce médicament.

Je sais qu'il est inscrit à la liste de ceux dont on doit revoir le rapport bénéfice / risque. Je pense que ce n'est pas la peine de commenter plus aujourd'hui.

Dans tous les cas, l'introduction dans le 4.2 (posologie et mode d'administration) d'un petit chapitre sur l'enfant de 12 ans ou moins, on a changé quelque chose. Il y avait : « hypertension importante ». On a changé en « hypertension sévère » – vous voyez que ce n'était pas grand-chose. Par ailleurs, pour les précautions d'emploi également, il y a un chapitre pédiatrique qui attire l'attention sur les difficultés qu'il y a eu à utiliser ce produit.

Je ne sais pas dans quelle indication pédiatrique précise il est utilisé. Ce que l'on sait, c'est qu'il est utilisé en pédiatrie. Si l'on peut avoir de l'information, ce sera très bien.

M. BAUMELOU : Il y a un pourcentage sur la fréquence de l'hypertrichose chez les enfants qui sont traités par minoxidil parce que si... tout poilu...

M. REVEILLAUD : C'est réversible.

M. BAUMELOU : Oui, mais quand on est sous traitement...

▪ Médicaments en pneumologie, ORL et ophtalmologie

Evaluateur de l'ANSM : Il s'agit d'un collyre, le Stardrop.

C'est une demande d'autorisation de mise sur le marché national qui est faite par la firme Densmore pour un collyre à base de tétryzoline qui est un principe actif sympathomimétique alpha, dérivé de l'imidazoline, et qui a des propriétés vasoconstrictrices qui sont utilisées pour blanchir l'œil.

Stardrop est proposé comme traitement symptomatique de la congestion oculaire et de l'œdème, de l'hyperhémie conjonctivale secondaire à une allergie oculaire, ou à une conjonctivite non spécifique ou conjonctivite catarrhale, avec une posologie d'une à deux gouttes, deux à trois fois par jour.

Cette demande est soumise conformément à la procédure d'usage dite « bien établie ». La composition qualitative et quantitative du collyre est similaire à celle d'une spécialité italienne, Stilla, du laboratoire Angelini.

Ce collyre est présenté en flacon multidose et contient deux conservateurs :

- du chlorure de benzalkonium,
- du chlorure de méthylammonium, c'est-à-dire du bleu de méthylène.

En France, la tétryzoline est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses. Stardrop est cependant proposé à l'enregistrement, en vue d'un statut de Prescription Médicale Facultative (PMF).

Le groupe de travail sur les médicaments utilisés en pneumologie, ORL et ophtalmologie a émis un projet de rejet pour absence de démonstration d'un bénéfice / risque favorable pour la spécialité Stardrop.

En effet, la firme a soumis quatre publications à l'appui de l'efficacité et de la sécurité de sa spécialité qui, au total, n'emportent pas la conviction qu'un bénéfice pour le patient pourrait être apporté par la tétryzoline en collyre. De plus, il faut souligner que ces études n'ont pas été menées avec la formulation soumise qui contient deux conservateurs ; ce qui constitue une opposition de principe à l'enregistrement d'un collyre.

Il y avait une publication d'Abelson qui portait sur six volontaires sains (datée de 1980) et qui comparait des formules de naphazoline et d'autres vasoconstricteurs dont une de tétryzoline. La formulation de référence à base de naphazoline était plus efficace pour blanchir l'œil que les autres préparations, dont la tétryzoline.

Une autre publication d'Abelson portait sur onze volontaires sains. Le résumé fourni soulignait aussi l'avantage de la naphazoline sur la tétryzoline. En revanche, il n'était pas noté de vasodilatation réactionnelle, c'est-à-dire, d'effet rebond à l'arrêt du traitement pour aucun des deux collyres.

La publication de Skilling (*Optometry*; 2005) portait sur 50 volontaires sains adultes et montrait que l'utilisation de larmes artificielles sans conservateur était aussi efficace qu'un collyre à base de tétryzoline avec conservateur pour soulager les symptômes d'inconfort liés à l'utilisation accrue des écrans d'ordinateur dans le travail. Elle entraînait, en plus, moins de brûlures passagères ou de picotements que l'instillation de la tétryzoline.

Enfin, la publication de Küstermann, en 2001, portait sur 769 patients tout-venant de plus de six ans, et comparait un traitement homéopathique sans conservateur à de la tétryzoline avec conservateur. L'étude comportait de nombreux biais méthodologiques. La tolérance, avec les limites de cette étude, était décrite comme bonne. Toutefois, la réduction de l'intensité des symptômes par rapport à l'inclusion était jugée cliniquement comparable, par l'auteur, entre les deux produits.

Les données de sécurité étaient étayées aussi par six références. Il faut rappeler que les vasoconstricteurs en collyre sont connus pour :

- donner des effets rebonds par vasodilatation réactionnelle à l'arrêt du traitement ; ils peuvent entraîner des conjonctivites aiguës et chroniques par mécanisme pharmacologique toxique et allergique ; une fois identifiée, l'inflammation conjonctivale peut prendre plusieurs semaines pour régresser ;
- entraîner un retard de diagnostic lié à l'action recherchée du collyre sur l'hyperhémie conjonctivale, notamment en cas d'affections graves sous-jacentes, pour lesquelles le premier signe d'appel est la rougeur oculaire et ainsi, constituer une perte de chances, pour les patients, en cas de pathologie grave sous-jacente ;
- déclencher des effets indésirables liés à la toxicité propre des vasoconstricteurs, comme le glaucome par fermeture de l'angle, des allergies majorées par la présence de conservateurs, une dilatation pupillaire.

Comme il est rappelé dans les références jointes au dossier, les vasoconstricteurs oculaires présentent un certain nombre de risques potentiels liés à la nature même du principe actif, à une utilisation abusive ou accidentelle et à des mésusages.

Les données de sécurité de la firme décrivent un risque d'injection accidentelle, notamment chez les enfants, avec des conséquences non négligeables sur le plan cardiovasculaire. Le risque de sédation et de léthargie a été utilisé dans des cas d'abus sexuels. Des cas d'empoisonnement avec deux flacons de collyre sont décrits, conduisant à un tableau incluant : hypothermie, bradycardie, hypotension, douleur thoracique, léthargie, myosis, sécheresse des muqueuses (signes de la toxicité des imidazolines). Les collyres à base de tétryzoline peuvent entraîner des risques systémiques occasionnels tels que les maux de tête, hypertension, faiblesse, sudation, tremblements.

Compte tenu de toutes ces données, le groupe a estimé que le rapport bénéfice / risque de Stardrop était considéré comme négatif et que ce collyre pouvait entraîner une perte de chances pour les patients et qu'il ne pouvait pas être recommandé pour enregistrement.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des avis divergents ?

Evaluateur de l'ANSM : Par conséquent, c'est un projet de rejet que l'on propose.

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

Est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés à l'avis du projet de rejet ? Non. Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Non.

Evaluateur de l'ANSM : Colchicine pour les deux spécialités : Colchimax et colchicine Opocalcium.

Le laboratoire Galéniques Vernin a déposé une Demande de Modification de l'Information (DMI) concernant la rubrique 4.5 (les interactions), pour mettre à jour avec la version du thésaurus qui était publiée en septembre 2011 et notamment, mettre à jour tout ce qui est interactions avec les macrolides pour supprimer, de ces interactions, la spiramycine.

Entre-temps (entre le moment où le laboratoire a déposé et le moment de l'évaluation), il y a eu un nouveau thésaurus :

- on a mis à jour la section 4.5 sur le thésaurus de mars 2012 ;
- on a modifié, au niveau des interactions avec des macrolides, la rubrique 4.3 pour spécifier l'association avec un macrolide, sauf spiramycine ;
- on a, dans les mises en garde spéciales, remis les interactions déconseillées ; et
- on a fait un léger toilettage dans la rubrique 4.5.

Parallèlement à ça, il y a une demande aussi de la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 mars 2012 qui, suite aux enquêtes officielles, voulait faire supprimer, dans la rubrique 4.9 (surdosage), les mentions des doses toxiques mortelles pour ne pas inciter, justement, les gens à utiliser ces doses. De ce fait, on en a profité pour enlever ces doses toxiques mortelles de la rubrique 4.9.

▪ **Médicaments de prescription médicale facultative**

M. BAKCHINE : On avait deux petites choses.

Drill rhume : c'est une demande d'AMM et demande de mise devant le comptoir. Selon la procédure de l'usage médical bien établi, c'est du paracétamol associé à de la chlorphénamine. C'est un médicament qui est identique, en composition, à un produit déjà commercialisé et déjà devant le comptoir qui est l'Humex état grippal. Le dossier est bien établi. Il est bien construit, donc, pas de problème.

Nous vous proposons un avis favorable, à la fois à l'AMM, et à la mise devant le comptoir puisque nous avons déjà le même produit qui y est.

M. BIOUR : C'est toujours la même problématique des marques ombrelles. On continue à mettre des médicaments en marques ombrelles sur le marché et à les accepter. Je trouve ça inadmissible.

M. VITTECOQ : Nous inscrivons au procès-verbal ce qu'a dit M. BIOUR.

M. BIOUR : Je vous rappelle les deux raisons. S'il y a un effet indésirable, on ne sait pas quel produit... Le plus souvent, le patient ne connaît pas la dénomination exacte de la spécialité. Quand le patient vient se plaindre à son médecin, le médecin ne sait pas ce qu'il y a comme produit dans le médicament. Le seul qui le sait, c'est le pharmacien qui l'a distribué. Comme le dossier pharmaceutique dans les pharmacies n'est pas encore au point, personne ne sait ce qu'il y a.

M. RICHE : Rajoutez mon nom en soutien à ce qu'a dit M. BIOUR, une autre chose au procès-verbal.

M. BAUMELOU : C'est le club des trois.

Evaluateur de l'ANSM : On peut rajouter quatre pour le paracétamol devant le comptoir puisque ce n'est pas anodin le paracétamol, les hépatites fulminantes qui ne sont pas déclarées à la pharmacovigilance. Ce ne sont pas toutes. Je ne sais pas. Je ne suis pas sûre que celles de Beaujon soient toutes déclarées à la pharmacovigilance.

M. LIARD : Le paracétamol est effectivement devant le comptoir sous plusieurs formes depuis longtemps. Il n'y a pas de notifications importantes de problèmes liés à ce mode de dispensation.

Concernant les marques ombrelles, simplement un rappel : ça fait longtemps que le groupe PMF, dans son ensemble, s'élève contre cet usage. Ce n'est pas de notre ressort puisqu'il y a un groupe dénomination. Il faut que l'on renouvelle ce message. C'est, en effet, un vrai problème sujet à confusion.

Deuxième point, il est très simple : c'est le nifuroxazide. Nifuroxazide demande le passage devant le comptoir. Nous n'y sommes pas favorables parce que ce n'est certainement pas un traitement parfaitement adapté à la diarrhée, dans notre pays. A ce titre d'ailleurs, la Commission d'AMM avait prononcé une interdiction de publicité pour le nifuroxazide. Pour les mêmes raisons qui ont interdit la publicité grand public au nifuroxazide, nous ne sommes pas favorables à la mise devant le comptoir du nifuroxazide Biogaran Conseil.

- **Médicaments de dermatologie**

Evaluateur de l'ANSM : Si l'on pouvait faire Eryfluid, ce serait bien puisque les gens sont déjà sortis.

M. VITTECOQ : Eryfluid, à mon avis, tout le monde va être d'accord avec la proposition du groupe. A mon avis, il n'y a pas de problème. Par conséquent, elle est entérinée pour Eryfluid.

- **Demande d'ATU de cohorte**

Information(s) sur un dossier en cours d'évaluation – Non publiée(s)

- **Médicaments de diagnostic et radiopharmaceutiques**

M. OUSTRIN : Vous avez, pour les radiopharmaceutiques et les produits de diagnostic, un très gros pavé. N'ayez pas peur, il n'y aura pas de tsunami radiopharmaceutique.

Il s'agit surtout de variations de type 1A ou de type 1B qui sont souvent basées sur le fait que l'on s'est mis en accord avec des *core* RCP ou à des *worksharings*. Je ne détaillerai pas toutes ces variations.

Je voudrais simplement insister sur deux ou trois produits.

Premièrement, le Cuprymina qu'a évoqué M. LECHAT tout à l'heure, c'est une nouvelle demande qui est à l'EMA, c'est la troisième fois qu'on le voit.

Il y a eu deux fois un avis défavorable, d'abord pour des réponses qui n'avaient pas été tout à fait conformes au rapport de recherches qui avait été fait. Il y avait eu une interrogation de l'EMA.

Je vous rappelle qu'il s'agit d'un précurseur, c'est-à-dire d'un radioisotope du cuivre sous forme de chlorure en solution qui est destiné à marquer des molécules, à marquer des traceurs. De ce fait, ce n'est qu'à partir du traceur lui-même que l'on pourra avoir des résultats cliniques et ainsi, un avis définitif sur le produit. Toutefois, on a eu déjà quelques essais avec quelques traceurs qui laissent penser que ce sera un produit intéressant, surtout par les qualités des émissions du cuivre 64.

Nous avons eu un autre avis défavorable sur le plan de la qualité parce que l'on n'était pas tout à fait assuré de la qualité, en particulier sur les contrôles. Tout ceci a été validé. Les méthodes analytiques qui n'étaient pas très bien validées l'ont été. Les spécifications du contrôle pour la substance active ont été aussi améliorées. C'est maintenant un avis favorable que le groupe de travail vous propose.

Deuxième produit l'Amyvid, qui est du florbetapir marqué au fluor 18. Il s'agit d'un produit radiopharmaceutique utilisé en tomographie par émission de positons qui est destiné à révéler la présence de plaques bêta- amyloïdes dans le cerveau des patients adultes ayant une déficience cognitive, pour savoir s'il s'agit vraiment d'une maladie d'Alzheimer. Ce produit a été beaucoup discuté. On a donné un avis défavorable qui nous posait quand même quelques questions.

Après les avoir revues, nous avons soutenu en quelque sorte, les 87 questions que posait le rapporteur, plus quelques questions du corapporteur. Je crois que c'est bien l'opinion qui prévaut : que l'indication clinique telle qu'elle est posée doit être revue parce qu'elle ne correspond pas du tout aux études pivotales qui ont été présentées.

M. BAKCHINE : Juste un commentaire. C'est un produit qui a obtenu une mise sur le marché aux Etats-Unis avec, comme indication, « aide à l'évaluation du risque de maladie d'Alzheimer ».

Je crois que c'est une notion très importante. C'est-à-dire qu'encore une fois, on a des notions sur des problèmes de sensibilités et de spécificités qui font qu'il y a effectivement des interrogations sur ce produit-là, pour l'employer comme un outil diagnostic au sens de « porter le diagnostic de ».

De ce fait, la mise sur le marché aux Etats-Unis s'est faite parce qu'il est vrai que c'est un outil tout à fait intéressant et important pour ceux qui s'intéressent à la maladie d'Alzheimer, notamment pour faciliter les essais thérapeutiques des nouvelles molécules sur des populations les plus pures possibles.

Effectivement, il y a beaucoup de questions et beaucoup de réserves.

M. OUSTRIN : Je crois que nous nous sommes tout à fait rejoints sur cette position.

Je voudrais vous dire un mot aussi de Gadovist. Nous avons émis un avis défavorable parce qu'il y avait quelques problèmes d'effets secondaires qui n'étaient pas soulignés dans le RCP. On a obtenu gain de

cause. Maintenant, en particulier pour la fibrose néphrogénique systémique, elle est bien explicitée. Par conséquent, on est arrivé à un avis favorable.

Pour Optiray de Guerbet qui est de l'ioversol, un produit de contraste iodé, on vous propose un avis défavorable parce que le RCP, tel qu'il est présenté, est tout à fait incohérent. Il pose des tas de questions qui ne sont pas résolues. Vous en avez le détail en page 207 du relevé d'avis.

Enfin, je voudrais dire un mot d'Optimark. Optimark, ça a l'air d'être, tel que c'est présenté dans le relevé d'avis, un peu une aberration parce que pour ce produit de contraste iodé, nous affichons un avis défavorable, alors que la dernière phrase dit que l'opinion est que l'on peut renouveler l'autorisation de façon illimitée. Il s'agit de renouvellement quinquennal. En réalité, deux paragraphes devraient être inversés. Nous avons tout simplement demandé que l'*Assessment report* sur l'efficacité soit explicité parce que l'on n'en a pas eu communication, totalement. De ce fait, avant de prendre une position pour la France, on veut que ce rapport soit complété.

M. VITTECOQ : Merci bien.

Tout est clair.

M. Evalueur de l'ANSM : C'est moi qui prends le relais.

Fludésoxyglucose, c'est l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique dans le domaine de l'infection inflammation et une mise à jour de la posologie pédiatrique. L'avis est favorable.

Citrate d'yttrium : c'est une variation de type 2, en fonction d'importantes modifications du résumé des caractéristiques du produit, comportant des mises à jour sur les données de qualité pharmaceutique, préclinique, clinique et de pharmacovigilance. Pour ce produit, l'avis est favorable.

Le dernier, chlorure de thallium, c'est un produit pharmaceutique destiné à être utilisé uniquement dans un service de médecine nucléaire. Les modifications : il y a un RCP qui est remodifié. Il n'y a pas de commentaire particulier.

▪ Médicaments génériques

M. VITTECOQ : Mme GAYOT, il y avait des questions dans les génériques?

Mme GAYOT : Très rapidement, il y a le premier dossier là, c'est désogestrel. Par rapport à notre conversation sur la loratidine ce matin, comme quoi la bioéquivalence devrait être faite sur la molécule mère, là, ça a été fait sur le métabolite parce que tout désogestrel se transforme en métabolite. Les règles générales, c'est difficile à appliquer.

Topiramate, c'est un cas particulier. Il y a quatre dosages : 25, 50, 100, 200. L'étude de bioéquivalence a été faite sur du 200 mg. Ce sont des comprimés pelliculés. Pour le 25 mg qui peut être donné à l'enfant, c'est un comprimé pelliculé. Par contre, le princeps est une gélule. De ce fait, il n'a pas le statut de générique parce que l'on ne peut pas disperser le comprimé pelliculé dans la nourriture. Il ne sera pas substituable. En effet, bien que ce soient des formes qui sont considérées, pour les adultes, équivalentes comprimés génériques, pour un enfant, on ne peut pas disperser dans la nourriture. C'est intéressant.

Le dernier est tramadol, tramadol Ranbaxy. Ce sont des comprimés à libération prolongée. Ça veut dire des matrices. Le princeps est un comprimé pelliculé. Il y a un nouveau texte qui permet de considérer que c'est substituable, bien que ce soient des formes galéniques différentes en termes de définition.

On doit proposer à la Commission d'AMM d'accepter la substitution de ces différents tramadols. Après, c'est le directeur de l'Agence qui prend l'avis.

M. VITTECOQ : C'est pareil ?

Mme GAYOT : Oui, c'est pareil. Ce ne sont pas des formes galéniques identiques. Au départ, le texte sur les génériques ne le permettait pas. Par la suite, on a évolué.

M. LIEVRE : Ils ont la même cinétique ?

Mme GAYOT : Oui et ils ont...

M. LIEVRE : Bioéquivalents, s'ils sont bien sur C_{max} ...

Mme GAYOT : Oui, voilà.

M. LIEVRE : T_{max} .

Mme GAYOT : On l'a déjà fait pour d'autres principes actifs.

▪ **Modifications pharmaceutiques, homéopathie**

M. VITTECOQ : Est-ce que l'on peut considérer que l'ensemble des dossiers à l'ordre du jour sont approuvés à l'unanimité des membres restants ?

Evaluateur de l'ANSM : Présents.

M. VITTECOQ : Présents.

Si nous en sommes tous d'accord, merci bien.

Evaluateur de l'ANSM : A la fois prochaine.

La séance est levée à 12 heures et 13 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président:

M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

MEMBRES SUPPLEANTS

M. Jean BERNADOU

M. Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Jean-François BERGMANN

M. Jean Dominique DE KORWIN

M. Michel BIOUS

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Jean DOUCET

M. Claude MOULIS

Mme Anne GAYOT

M. Philippe MAINCENT

M. François LIARD

M. Alain BAUMELOU

M. Michel LIEVRE

M. Daniel MARZIN

M. Jean OUSTRIN

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Thierry TRENQUE

M. Daniel VITTECOQ

M. Jean-Michel WARNET

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Joël GUILLEMAIN

PRESIDENT DE COMMISSION

Commission de la Transparence représentée par M. Nicolas ALBIN

MEMBRES DE DROIT

Le Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant :
M. Philippe LECHAT

INVITEE HAUTE AUTORITE DE SANTE

Le représentant de la Haute Autorité de Santé