

Commission d'AMM du 13 septembre 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 3 minutes.

M. MARANINCHI, directeur général de l'ANSM, ouvre la commission d'AMM par un point d'actualité sur la nouvelle organisation interne de l'ANSM

M. VITTECOQ : Bonjour à tous. Avons nous le quorum ?

Evaluateur de l'ANSM: Oui.

M. VITTECOQ : Peut-être que l'évaluateur de l'ANSM a la réponse. Nos commissions d'AMM vont jusque... ? Il y en a encore une, deux ?

Evaluateur de l'ANSM: Aujourd'hui, il est sûr que la commission de fin septembre est maintenue. La première commission d'octobre est annulée parce que nous n'allons pas pouvoir l'organiser. Nous déménageons la semaine où normalement on prépare les dossiers. La commission de fin octobre est certainement maintenue. Nous vous tiendrons au courant dès que possible pour les commissions de novembre et de décembre. La mise en place des futures instances se fera en fonction des résultats de l'appel à candidatures et de l'organisation qui sera mise en place pour les jurys. Elle enchaînera avec la disparition des commissions de l'agence et des anciennes instances. Dès que possible, on vous tient au courant. Du coup, il va y avoir une petite période où il y aura la nouvelle organisation et les anciennes instances. Pour la commission d'AMM, il n'y a pas de souci particulier puisque nous allons continuer à organiser les séances de la même manière qu'aujourd'hui. Pour les groupes de travail, dans la plupart des cas, il n'y a pas de souci non plus.

M. VITTECOQ : Il est tout de même mieux d'envisager une ou deux dates en novembre. Je pense que c'est plus raisonnable de les planifier quitte à les annuler plutôt qu'en sens inverse.

Evaluateur de l'ANSM: En fait, elles sont planifiées. Vous avez eu le calendrier jusqu'à la fin de l'année.

M. VITTECOQ : Avant de passer à l'ordre du jour, M. LECHAT va peut-être nous dire deux mots. Il n'apparaît pas dans l'organigramme.

M. LECHAT : Effectivement, j'ai mis fin à mon détachement. J'étais en position de détachement à l'hôpital universitaire depuis maintenant cinq ans en tant que directeur de la Direction de l'Évaluation des Médicaments Et des produits Biologiques (DEMEB) qui disparaît dans la nouvelle organisation. Maintenant, je suis administrativement rattaché à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) à Paris VII, sur Saint-Louis, au Centre d'Investigation Clinique (CIC) mais en fait chargé de mission au département de recherche clinique et développement avec M. CHASSANY et M. DHAINAUT.

M. MARANINCHI m'a demandé d'assurer jusqu'en décembre la fonction d'*alternat* au CHMP pour assurer la transition. Bien évidemment, je le ferai tout à fait volontiers. Cette expérience de cinq ans a été pour moi certes mouvementée mais extrêmement riche et tout à fait passionnante en termes de connaissance sur le processus d'AMM et sur toutes les dynamiques de développement du médicament. Il y a eu un certain

nombre de difficultés mais les équipes étaient tout à fait remarquables. L'expérience que l'on peut vivre au CHMP avec tous les débats scientifiques et tous les experts qui viennent du monde entier était particulièrement intéressante. C'est la fin d'une expérience et je repars pour une nouvelle vie à l'AP-HP.

M. VITTECOQ : En tout cas, merci M. LECHAT pour toutes vos actions, votre patience et les relations humaines qu'il y a eu à travers ces cinq années. Vous avez parlé du caractère enrichissant de la mission, c'est peut-être la meilleure réponse à faire à ces deux pamphlétistes. Que c'était utile, c'est autre chose mais en tout cas, c'était enrichissant.

Je vois tous les collègues des différents groupes de travail qui me disent : « De nouvelles règles font que finalement, on ne va pas aller au-delà ; en tout cas, ce que nous avons vécu et fait ensemble était fantastique ». Si au moins on pouvait le dire. En fait, je ne suis pas sûr que ce soit audible.

Je vous propose de passer à l'ordre du jour. Les liens d'intérêts afin d'être fidèle aux bonnes règles.

Evaluateur de l'ANSM: Les liens d'intérêts qui ont été détectés en amont de la séance et je les rappellerai au fur et à mesure de son déroulement.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°523 du 12 juillet 2012**

M. VITTECOQ : Est-ce que vous avez des commentaires particuliers sur le procès-verbal ? Pas de commentaires ? Donc, il est approuvé.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 16 au 19 juillet 2012**

M. VITTECOQ : Le CHMP, brièvement. Peut-être les points forts essentiellement.

M. LECHAT : Je laisse M. DEMOLIS faire le retour des produits cancéreux et autres et puis je compléterai rapidement pour le reste.

M. DEMOLIS : Je n'ai pas l'intention de vous assommer avec des tas de données mais il y a quelques produits pour lesquels on était rapporteur.

Pour le premier qui est Xalkori (crizotinib), nous étions rapporteurs et les italiens co-rapporteurs.

Il faut tout de même aller un peu dans les techniques : c'est dans le cancer du poumon non à petites cellules chez des patients qui présentent une mutation d'ALK. Cette mutation ALK, dans les cancers non à petites cellules, est connue pour conférer une certaine résistance à la chimiothérapie. Ce sont des patients (essentiellement des adénocarcinomes) chez qui la chimiothérapie donne des réponses mais qui ne durent pas longtemps. Par conséquent, quoi que l'on fasse pour eux, de toute façon, ils échappent à la chimiothérapie et cela se termine mal.

Le laboratoire demandait le traitement chez le patient en deuxième ligne c'est à dire traité précédemment avec une maladie avancée.

L'originalité de cette procédure est que le dossier nous a été soumis sur la base d'essai de phase 1 qui avait fait des recherches de doses. Un essai de phase 2 non comparatif montrait qu'il y avait un grand nombre de réponses et une prolongation de la survie sans progression chez ces patients. La phase 3 était en cours.

On nous disait que les résultats de la phase 2 sont tellement extraordinaires que l'on nous demande l'AMM avant même d'avoir vu les résultats de la phase 3.

Tout le boulot des deux rapporteurs a été de freiner les ardeurs de la firme qui a en plus rapidement obtenu son AMM au niveau de la FDA. Nous nous disions que puisque les essais comparatifs sont en cours, nous ne donnerons l'AMM que quand nous les aurons vraiment vus, notamment pour faire le clair sur la sécurité de ce produit et sur l'histoire naturelle de la maladie qui n'est pas très bien connue. Les contrôles historiques dans le contexte d'une maladie mal connue et dans un contexte aussi évolutif n'étaient pas très raisonnables. Pour le cancer du poumon non à petites cellules, les thérapeutiques ont changé dramatiquement depuis quelques années.

Nous avons obtenu ces résultats plus rapidement que prévu parce que nous avons mis la pression sur la compagnie. En plus, nous avons eu un peu de chance : les résultats sont tombés plus vite et pour une fois, des résultats qui tombent plus vite ne sont pas des résultats décevants. Quand les résultats tombent vite, en cancérologie, souvent, cela signifie qu'il y a autant de morts dans les deux bras et que, si l'on a vite les événements, c'est que le médicament ne fait pas grand-chose. Eh bien, là, si. On avait quand même une différence très importante en matière de survie sans progression.

En termes de survie totale, nous n'avions pas encore de différence puisque les données n'étaient pas matures. En plus, on pense que l'on n'en verra jamais parce qu'il y a beaucoup de patients qui, à progression, ont reçu le crizotinib. C'était permis dans le protocole. De toute façon, ils l'auront reçu dans les deux bras et on ne verra pas grand-chose en survie.

Il y a malgré tout des effets indésirables fréquents qui sont visuels, gastro-intestinaux et des neutropénies. Il y a également des effets indésirables sévères (heureusement plus rares) avec notamment un problème d'hépatotoxicité étroitement suivi dans le cadre du *Risk Management Plan* (RMP), un doute sur la prolongation du QT et des neutropénies qui sont à peu près contrôlables.

On a fini par un *conditional approval*. Je me suis un peu étendu sur le dossier parce que pour une fois, on a fait une approbation conditionnelle qui ressemble à quelque chose.

Sur les résultats de l'essai comparatif que je vous ai raconté, le plus important était finalement les résultats préliminaires sur une base de données qui avait été un peu nettoyée (sans tout le travail de revue qui est fait normalement, à la fois par le laboratoire et par les régulateurs). On a vu des résultats bruts, assez nets pour que l'on y croie, mais l'on a exigé du laboratoire qu'il nous fournisse les résultats bien épluchés dans un délai tout à fait raisonnable. Là seulement, on leur donnera une AMM pleine et entière après avoir vu toutes les données.

Pour une fois, on n'a pas fait un conditionnel qui est un compromis ou une décision parce que l'on n'a pas toutes les données. On s'en contente jusqu'à preuve du contraire.

Là, on a vraiment une condition qui est clairement identifiée avec un calendrier. On pourra revenir vers une AMM pleine et entière assez rapidement, je l'espère.

Sur le Dacogen (décitabine), nous étions également rapporteurs et les britanniques co-rapporteurs.

C'est un dossier illustratif parce que le décitabine est un très vieux médicament. Il n'a pas été inventé hier.

Les leucémies aiguës myéloïdes (myéloblastiques) sont des maladies extrêmement graves qui progressent rapidement avec une haute mortalité chez les patients, notamment les plus âgés et les plus fragiles. Le standard est d'administrer la cytarabine à dose réduite avant de passer au traitement palliatif. On sait très bien qu'avec tout cela, on ne fait pas grand-chose.

Le laboratoire proposait de traiter les patients âgés – on ne peut rien faire d'autre que ce que je suis en train de vous décrire – en leur donnant de la décitabine.

On avait un programme de développement dont l'étude pivotale avait été pré-planifiée avec une analyse un petit peu trop précoce. Quand le laboratoire a démoulé son gâteau : déception. La survie paraissait prolongée mais ce n'était pas statistiquement significatif.

La première analyse montrait une prolongation de la survie de 2,7 mois chez des patients dont la survie spontanée est extrêmement brève avec un taux de significativité qui n'était qu'à 0,10. Quand ils sont venus avec cela, nous leur avons dit : « Non, ce n'est pas significatif, il y a un *trend*. C'est la première fois que nous voyons cela. Faire quelque chose pour la survie de ces patients, on veut bien mais ce n'est qu'un *trend* et donc nous n'y croyons pas forcément ».

Au cours de la procédure, ils sont venus nous apporter, un an plus tard, des données mûres qui étaient en fait celles qu'ils auraient dû planifier dès le départ avec un nombre d'événements sur lesquels on pouvait dire quelque chose. En plus, on avait une représentation des événements tardifs. Là, ça devenait significatif mais pas de façon absolument craquante.

Sur le plan statistique, je vous accorde toutes les réserves que nous pouvons faire. Nous, rapporteurs, avons été notamment extrêmement réservés mais nous avons considéré que c'était la première fois que nous voyons quelque chose. De plus, la deuxième analyse était plus raisonnable que la première qu'ils avaient soumise. Il n'y avait aucune influence à la suite de l'essai.

Nous avons fini par dire « oui », considérant que 2,7 mois indiquait un vrai bénéfice clinique. Nous avons donné l'indication qui était demandée chez les patients fragiles de plus de 65 ans.

Adcetris (brentuximab vedotin) : c'était le dernier tour. Les Pays-Bas et le Danemark étaient rapporteurs, nous étions destinataires.

L'indication était pour le traitement de patients avec un lymphome hodgkinien réfractaire CD30+ après transplantation ou après deux traitements précédents quand on ne peut plus considérer que la greffe est possible ou alors, deuxième indication chez les patients qui avaient un lymphome anaplastique à grandes cellules en rechute ou réfractaire.

L'indication était accordée sur la base de données qui étaient assez probantes avec un seul essai mais ce sont des indications qui sont archi-rares.

La dernière dont je vais vous parler est l'Istodax (romidepsin). C'était le dernier tour. France : rapporteur, Danemark : co-rapporteur.

Je vous répète une histoire que nous avons déjà eue avec le Pralatrexate pour laquelle nous étions rapporteurs de l'appel. En première instance, ce médicament a été rejeté. C'est exactement le même dossier, c'est-à-dire le traitement de patient adulte avec un lymphome périphérique T réfractaire ou en rechute avec de nombreuses lignes de traitement avant. Le problème est qu'il n'y avait pas de contrôles dans l'essai. C'était juste des séries historiques (avec la faiblesse des séries historiques). L'opinion est négative. Les danois étaient positifs mais relativement isolés dans le CHMP concordant avec les deux opinions qui avaient été données précédemment pour Pralatrexate. Je ne vois pas pourquoi on ferait une différence entre ces deux dossiers. Romidepsin est légèrement mieux toléré mais pas tant que ça. Le laboratoire vient de faire appel. Au prochain CHMP, on dira quels sont les deux nouveaux rapporteurs qui vont rejurer le dossier. Je m'attends à ce que la décision soit – pour la quatrième fois au fond, pour une fois – la même décision de dire « non » malgré des réponses encourageantes. Ce que l'on ne peut pas bien comparer à des séries historiques ne fait pas une décision.

Voilà, c'est ce que je voulais vous raconter sur tous les médicaments qui ont été vus en juillet au CHMP.

M. LECHAT : S'il n'y a pas de questions, je continue. Pour Glybera, le CHMP a annoncé une opinion positive. Vous vous souvenez – je vous en avais déjà parlé mais c'était en cours de discussion – c'est le premier essai de thérapie génique dans le déficit génétique en lipoprotéine lipase chez les patients qui ont des hyperchylomicronémies avec, comme complication principale, des pancréatites. Par conséquent, c'est le premier développement de thérapie génique et qui initialement avait été refusé par le *Committee for Advanced Therapies* (CAT) puis le CHMP.

Finalement, après moult discussions, nous avons pensé que même si les résultats étaient très partiels, il fallait entre guillemets encourager ce développement. Nous avons donc restreint l'indication aux quelques patients qui étaient à haut risque de pancréatite bien que les données soient extrêmement limitées pour asseoir cette indication, ces quelques patients tout au plus.

Il y a eu beaucoup de débats et finalement, l'opinion a été favorable. La commission va donc confirmer cette opinion favorable.

Ensuite, nous avons Humira qui est une extension d'indication dans la maladie de Crohn modérément sévère. Nous sommes passés de sévère à modérément sévère. C'est l'adalimumab qui est déjà pas mal indiquée dans la polyarthrite, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis...

Le Prezista est le darunavir dans le *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), c'est une extension d'indication chez les patients pédiatriques (les enfants entre trois et quinze ans). Le Prezista est en association avec le ritonavir dans le traitement HIV.

Deux mots, rapidement, sur les arbitrages : un arbitrage sur un générique de glimépiride (un sulfamide hypoglycémiant). C'est intéressant parce que c'était un débat au sujet d'une procédure décentralisée. Le débat a eu lieu au *Co-Ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures* (CMD) qui est justement le comité qui étudie les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées. Certains pays membres sont en désaccord pour cette procédure car il s'agit d'un générique et le glimépiride n'était étudié dans l'étude de bioéquivalence qu'à un faible dosage. En fait, pour le glimépiride, il y a des dosages de 2, 3 et 4 mg et la bioéquivalence avait été démontrée avec ce générique sur un dosage de 1 mg.

Certains pays considéraient que c'était une violation inacceptable du *guideline* de l'organisation des études de bioéquivalence en ce sens que la bioéquivalence doit être effectuée avec le plus fort dosage ; d'où beaucoup de débats. Finalement, les arguments des espagnols qui défendaient ce dossier étaient que le glimépiride en tant que sulfamide hypoglycémiant donne des hypoglycémies. Si l'on fait une étude de bioéquivalence – on l'a faite chez le sujet sain – il y a un risque d'hypoglycémie. Ces manipulations de bioéquivalence avec les sulfamides hypoglycémiantes sont faites sous perfusion de glucose ; donc c'est compliqué.

Les espagnols disaient que faire une étude de bioéquivalence au plus fort dosage chez ces sujets sains présentait un risque d'hypoglycémie grave. Finalement, nous étions d'accord avec les espagnols. Une majorité a voté d'accord pour ne pas exiger une étude de bioéquivalence avec la plus forte dose compte tenu de ce problème de sécurité dans la mesure où :

- la cinétique est parfaitement linéaire ;
- le produit est connu ; et
- la bioéquivalence avec 1 mg était parfaitement démontrée.

M. DOUCET : C'est discutable. D'abord, 1 mg ne risque pas de flanquer beaucoup d'hypoglycémie parce que c'est tout de même utilisé jusqu'à 6 mg par jour.

M. LECHAT : Justement, c'est avec 5 que vous avez les hypoglycémies.

M. DOUCET : Oui mais enfin, 1 mg ne va pas loin. D'autre part, il y a quand même pas mal de possibilités de faire des clamps euglycémiques ou autre sur le plan méthodologique, qui éviteraient justement la survenue d'hypoglycémie chez ces patients.

Par conséquent, l'argument est que l'on n'a pas voulu se donner les moyens.

M. LECHAT : Vous seriez volontaire, vous, pour faire une étude comme ça ?

M. DOUCET : Oui parce que justement vous avez un contrôle. Comme vous disiez, ce sont des malades qui sont perfusés avec des contrôles. Il y a une méthodologie là-dessus qui permet justement d'éviter... Quand ces médicaments sortent sur le marché, ils sont bien testés au départ chez des individus qui ne sont pas diabétiques.

Pour les déterminations de doses, tout est encadré avec, justement, la possibilité d'avoir des systèmes de recharge en glucose qui permettent de doser l'importance de l'hypoglycémie. Enfin, il me semble.

M. LECHAT : Nous sommes d'accord mais nous avons pensé que ce n'était pas la peine de faire courir un tel risque à des sujets sains dans la mesure où nous avons suffisamment d'informations avec la bioéquivalence avec 1 mg, compte tenu du fait que c'est une cinétique parfaitement linéaire. C'est tout.

M. DIQUET : Cela revient simplement à renvoyer aux premiers patients qui vont recevoir le traitement de vérifier – c'est eux qui servent de témoins pour vérifier – que la bioéquivalence est réelle. Après, c'est une question de décision. Je pense que les comités de protection des personnes ou les comités d'éthique selon les pays interprètent en fonction de ces données.

M. LECHAT : De toute façon, vous aurez le moyen de vérifier. Vous adaptez les doses chez chaque patient donc je ne pense pas que vous pourrez difficilement vérifier si c'est bien efficace.

Sur le dernier dossier avec la calcitonine : il y a eu un signal avec la calcitonine administrée dans le traitement de prévention de l'ostéoporose. Un signal de survenue de tumeur cancéreuse, notamment prostatique mais pas uniquement.

Cet arbitrage a abouti à la conclusion de restriction d'indication de la calcitonine en excluant le traitement et la prévention de l'ostéoporose par voie nasale. En fait, c'était une administration par voie nasale qui avait cette indication. Par conséquent, elle a été supprimée et les autres indications ont été réduites en restreignant la durée des traitements. Le risque cancérigène apparaissait surtout avec plusieurs mois de traitement. Le traitement a été limité, soit à quatre semaines pour le risque d'immobilisation, soit à trois mois dans le Paget.

Comme la voie intranasale n'était pas commercialisée en France, pour nous, la suppression d'indication dans la prévention de l'ostéoporose ne gênait pas trop.

M. BAUMELOU : La décision de limiter les indications à des durées de traitement d'un à trois mois pour des maladies chroniques est un peu curieux ; cela n'a pas de sens. La maladie de Paget est une maladie osseuse qui dure toute la vie alors à quoi sert un traitement d'un mois ou deux ? Sur l'ostéoporose, c'est un peu la même chose.

M. VITTECOQ : Il y a tout de même une vraie question sur la maladie de Paget parce qu'effectivement, comme vous dites, c'est un problème de longue haleine.

S'il n'y a pas de commentaires, on continue.

▪ **Réévaluation du bénéfice / risque des médicaments à base d'éétifoxine**

Evaluateur de l'ANSM : Pour Stresam, je pense que l'on peut commencer par la partie efficacité.

Evaluateur de l'ANSM : En ce qui concerne le Stresam : l'éétifoxine est un anxiolytique indiqué depuis 1979 dans les manifestations psychosomatiques de l'anxiété telles que dystonie neurovégétative, notamment à l'expression cardiovasculaire.

Sa durée de prescription est limitée à douze semaines. Il est sur liste I et possède un Service Médical Rendu (SMR) faible.

À la demande de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), le laboratoire Biocodex a déposé un dossier de réévaluation de bénéfice / risque qui est composé de données issues du dossier initial de demande d'AMM, d'études d'efficacité post-marketing et d'études de sécurité d'emploi.

Concernant les données issues du dossier initial, il y a :

- cinq études en double aveugle, randomisées ;
- trois études versus clobazam ;
- une étude versus placebo et sulpiride ; et
- une étude versus placebo.

Les résultats observés dans toutes ces études présentent une différence statistiquement significative sur la symptomatologie anxieuse en faveur de l'éétifoxine mais la méthodologie de ces études reste limitée en raison des critères d'inclusion et de diagnostic qui sont anciens.

Concernant les données post-AMM : ce sont deux études de 1996 et 2006, en double aveugle, randomisées, d'une durée de 28 jours et sans groupe placebo. L'une est versus la buspirone et l'autre versus le lorazépam.

Elles ont été conduites respectivement chez 170 et 190 patients qui présentaient un trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse d'après les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV).

L'efficacité de l'éétifoxine, dans ces deux études, était comparable à celle des autres traitements.

Toutefois, l'absence de bras placebo ne permet pas de conclure sur la validation interne de ces études.

Dans le dossier, il y avait également deux études de sécurité d'emploi :

- une étude Etilor de 2006 en double aveugle, randomisée, sans bras placebo, versus lorazépam, d'une durée de 28 jours chez 191 patients présentant un trouble de l'adaptation avec anxiété ; dans cette étude a été mise en évidence l'absence d'un effet rebond une semaine après arrêt brutal du traitement comparé au lorazépam ;
- une deuxième étude de sécurité était une étude de 2001 en double aveugle randomisée, en prise unique, versus lorazépam et placebo, réalisée chez 48 volontaires sains. Cette étude a montré une absence de diminution de la vigilance et des fonctions cognitives avec l'éétifoxine et le placebo contrairement au lorazépam.

Donc au total, pour les bénéfices, on a retenu :

- une efficacité sur la symptomatologie anxieuse ;
- une absence d'effet rebond à l'arrêt brutal du traitement ; et
- une absence de phénomène de dépendance.

A présent, je laisse la parole à M. VIAL pour les données de pharmacovigilance.

M. VIAL : Je vais aussi passer les généralités qui n'apportent rien de plus par rapport à ce qui vient d'être dit si ce n'est qu'il y avait déjà eu une première enquête de pharmacovigilance en 1999 qui avait conduit à l'ajout d'effets indésirables dermatologiques.

Les effets indésirables sont actuellement listés dans le RCP et indiquent le risque de somnolence, de réactions cutanées et d'hypersensibilité. Le laboratoire a récemment proposé l'ajout d'un certain nombre

d'effets indésirables concernant notamment un risque d'atteinte hépatique et un risque de toxidermie sévère sous la forme de syndrome de Stevens-Johnson.

Je vous mentionne les données de l'analyse réalisée avec le nombre de cas notifiés. Les effets indésirables concernent essentiellement une population jeune. Nous verrons après que c'est à peu près normal puisque c'est la population traitée et que l'indication et la posologie sont respectées dans les observations d'effets indésirables. Il n'y a pas du tout de signal qui pourrait évoquer un mésusage ou un abus de l'éfifoxine.

Les ventes ont doublé entre 2002 et 2009. L'incidence des effets indésirables rapportés est stable au cours du temps et le risque reste exceptionnel: pour l'ensemble des cas l'incidence est de 14 à 40 cas par million de traitements et pour les effets indésirables graves elle est de 3 à 14 cas par million de traitements selon les années (stabilité des notifications).

J'ai comparé les principales caractéristiques des patients selon les données de prescription qui ont été fournies par le laboratoire pour 2010 et 2011. Elles confirment que :

- la population des patients affectés par un effet indésirable est essentiellement féminine et jeune avec une différence par rapport aux prescriptions mais qui n'est pas très importante ;
- les prescripteurs sont essentiellement des généralistes pour des indications qui restent très majoritairement, là encore, des troubles anxieux ou équivalents.

Trois types d'effets indésirables ressortent de façon prépondérante : dermatologiques, hépatiques et neuropsychiatriques. Ce sont surtout les effets indésirables dermatologiques qui ressortent de façon conséquente. Je vous donnerai quelques informations sur d'autres effets plus rares et nouveaux et pour lesquels le lien avec le traitement semble assez fort.

206 cas d'effets indésirables dermatologiques sont enregistrés. Ce sont majoritairement des éruptions cutanées non graves ou des réactions d'hypersensibilité qui ont des caractéristiques tout à fait habituelles. Elles permettent d'évoquer une relation avec le traitement tant en ce qui concerne le délai de survenue (en médiane de neuf jours) qu'en ce qui concerne la symptomatologie. On retrouve l'éfifoxine comme seul suspect dans 60 % des cas et une réintroduction positive dans six cas. Là, il s'agit d'éruptions cutanées extrêmement variées. Je ne rentre pas dans le détail de la description. Puis, tout de même quatre cas d'hypersensibilité sévère avec deux chocs anaphylactiques dont l'un était signalé avant 2000.

En ce qui concerne les atteintes dermatologiques nouvelles, il faut attirer l'attention sur ce risque qui est tout à fait exceptionnel. Le nombre d'observations est effectivement très faible mais malgré tout, il s'agit d'atteintes dermatologiques potentiellement sévères :

- cinq cas de *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) qui apparaissent possibles ou probables selon les scores habituels de cotation des DRESS ;
- dix cas d'érythème polymorphe ;
- cinq de Stevens-Johnson ; et puis
- sept cas de vascularite ou de symptomatologie évoquant une maladie sérique.

A chaque fois, on retrouve, au moins dans la moitié des cas, une responsabilité presque unique de l'éfifoxine, soit parce que c'est le seul traitement suspect, soit parce que les traitements associés ne sont pas connus pour entraîner ce type d'affections dermatologiques. Enfin, les délais de survenue après le début du traitement par l'éfifoxine sont, à chaque fois, très évocateurs de sa responsabilité en fonction de la pathologie concernée.

En ce qui concerne les effets indésirables hépatiques, je passe rapidement sur l'élévation de transaminases pour m'arrêter sur les atteintes hépatiques aiguës.

Elles ont, là encore, des caractéristiques très homogènes. Elles sont cytolytiques dans la très grande majorité des cas avec un délai de survenue qui est, là aussi, systématiquement ou quasi-systématiquement évocateur de la responsabilité de l'éfifoxine. Il y a 17 cas qualifiés de graves (60 %) dont 7 cas avec des critères de sévérité : une atteinte hépatique cytolytique associée à un ictère et / ou une baisse du facteur V ou de l'*International Normalized Ratio* (INR). Un cas de transplantation hépatique était rapporté avant les années 2000 pour lequel, à mon sens, le seul traitement suspect est effectivement l'éfifoxine.

Il y a deux autres éléments qui permettent d'argumenter la relation de causalité : c'est le fait que l'éfifoxine est le seul suspect ou bien est associé à un médicament non réputé hépatotoxique dans 19 cas (à peu près les deux tiers des cas) et puis, un cas avec une notion de réintroduction positive.

En ce qui concerne les autres effets indésirables d'intérêt, notamment neuropsychiatriques (mésusages ou

abus risque de suicidalité), il n'y a pas de signal particulier. Deux cas d'aggravation d'une myasthénie sont rapportés, dus à un non-respect des contre-indications de ce médicament.

Pour les nouveaux effets indésirables, il y a des cas de métrorragies chez des femmes sous pilule contraceptive. Quand cette information est mentionnée, elles sont systématiquement sous pilule. C'est un effet indésirable curieux pour lequel on n'a pas d'explications actuellement. Là aussi, la relation de causalité peut être démontrée par l'existence de cinq cas avec une réintroduction positive. Cela n'est pas qu'un signal franco-français puisque dans les données du laboratoire il y a au moins deux autres cas étrangers.

Du point de vue digestif, nous avons trois cas de colite microscopique prouvés dont un avec une réadministration positive. Là encore, l'étifoxine apparaît comme étant un médicament fortement suspect puisqu'il est le seul impliqué dans deux des quatre observations de colite.

En ce qui concerne les effets hématologiques, il y a quatre cas de thrombopénie mais pour lesquels je ne suis pas convaincu de la relation de causalité avec l'étifoxine. Ce sont des cas qui n'ont pas du tout les caractéristiques qui permettent à mon avis de retenir un lien avec le traitement.

Je termine sur les interactions médicamenteuses et les surdosages. Il y a onze cas d'interactions médicamenteuses mentionnées allant toutes dans le même sens : une diminution potentielle de l'efficacité du traitement associé :

- une diminution d'un *International Normalized Ratio* (INR) sous AntiVitamine K (AVK) ;
- un échec de contraception orale dans quatre cas. On peut peut-être faire là le rapprochement avec les cas de métrorragies observées chez ces jeunes patientes dont je vous ai parlé tout à l'heure ;
- une augmentation de *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) chez une patiente sous lévothyroxine ; et
- un syndrome de sevrage à la méthadone.

On aimerait en savoir plus sur un potentiel effet inducteur ou autre de l'étifoxine pour expliquer ces observations assez homogènes.

En ce qui concerne les risques de surdosage, on est tout à fait rassurés. Même à de fortes doses, les conséquences d'un surdosage sont très généralement bénignes avec une symptomatologie limitée la plupart du temps à une somnolence. Il y a seulement un cas d'Insuffisance Rénale Aigüe (IRA) avec rhabdomyolyse curieux mais isolé.

Ma conclusion est que depuis 2000, on a un certain nombre de nouveaux effets indésirables signalés pour lesquels la relation de causalité paraît relativement bien établie :

- des effets indésirables dermatologiques potentiellement sévères ;
- une hépatotoxicité probable ;
- ces cas de métrorragies non expliquées ;
- les cas de colite lymphocytaire et d'interactions médicamenteuses ;

La rubrique surdosage est à mettre à jour puisqu'il est proposé actuellement un lavage gastrique qui n'est plus pertinent aujourd'hui, surtout face à un médicament qui ne donne pas de conséquence grave en cas de surdosage.

M. RICHE : Concernant justement les problèmes de rareté, M. BLOUR a développé depuis de nombreuses années une approche qui consiste à travailler sur les nouveaux patients, souvent dans des phénomènes cutanés. Si l'on regarde la totalité de la population, on va être dans du très rare parce que la majorité des patients qui en ont déjà pris plusieurs fois ont déjà été *screenés* et supportent le traitement.

Ce qu'il faut regarder, ce sont les nouveaux patients : ceux qui n'ont jamais été exposés et qui le sont pour la première fois. Cela change le dénominateur d'une façon considérable et a été démontré de multiples fois pour tout un tas de produits. Il s'agit d'un des cas qu'il serait intéressant de regarder.

M. VIAL : Je suis parfaitement d'accord avec cela. C'est ce que nous avons utilisé pour les toxidermies bulleuses sévères avec l'allopurinol. En revanche, pour ce dossier, ce n'est pas pertinent dans la mesure où le nombre de cas est très faible et que même si nous multiplions par dix ou vingt l'incidence proposée, nous en resterons à une valeur extrêmement faible.

Nous sommes à dix cas par million. On passerait éventuellement à dix cas par cent mille, on n'attendrait pas des chiffres rédhitoires qui seraient de l'ordre de, par exemple, un cas pour dix mille.

M. RICHE : Je ne sais pas. Tant qu'une démonstration n'est pas faite, je ne prends pas de position. Il y a des traitements comme cela où l'on a des surprises incroyables du taux de renouvellement. Il faut savoir quel est ce taux. C'est un peu plus compliqué parce que l'on peut avoir des traitements itératifs.

On l'a vu récemment dans un certain nombre de dossiers où justement, il y avait des traitements cinq jours par mois (dans ces problèmes d'infections urinaires). C'est cela qui est extrêmement important : cette notion de nouveau traitement aux patients vierges est une approche non négligeable maintenant.

M. VIAL : C'est une approche que je ne néglige pas pour l'avoir utilisée à plusieurs reprises dans certains dossiers. Pour ce dossier, elle n'est pas nécessairement adaptée parce que le nombre de cas est beaucoup trop faible et dilué dans le temps (enquête sur plus de dix ans). On va se retrouver avec peut-être deux cas par an d'atteinte hépatique sévère. Vu l'augmentation actuelle des prescriptions, on arrivera de toute façon à des incidences très faibles. On peut faire le calcul. Si c'est déterminant dans votre appréciation, cela pourra être fait. Il suffit que l'on demande les données sur les nouvelles prescriptions via l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB).

M. BIOR : M. VIAL, je suis tout à fait d'accord avec M. RICHE. Vous connaissez mon attitude vis-à-vis de ce type de produits qui sont pris de façon chronique ou plus ou moins chronique. Ce qui fait que cela fait un bruit de fond de consommation considérable et dont les nouveaux patients traités constituent l'intérêt.

En ce qui concerne le foie, je suis relativement d'accord avec vous. Ce n'est pas un problème populationnel mais individuel. Il y a un risque potentiel pour certains patients mais pas pour la population.

M. LIARD : En effet, c'est probablement une approche intéressante. Ce n'est pas un produit pris de façon chronique mais de façon aiguë et rarement renouvelée ; cela intéresse le plus souvent les nouveaux patients que les anciens.

L'indication est le trouble d'adaptation. C'est un médicament ancien qui ne comportait pas cette classification apparue dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Third edition* (DSM-III). En tout cas, il figure depuis plus récemment que le dépôt du (inaudible) initial du dossier. Il a une indication qui n'est pas adaptée dans son libellé.

Si on prend la classification *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth edition – text revision* (DSM-IV-TR), la vraie indication est le trouble d'adaptation avec humeur anxieuse ou avec humeur dépressive. Dans cette indication-là, le traitement n'est, à la fois par définition et dans l'effet, pas renouvelé. Ce n'est pas un traitement chronique.

Evaluateur de l'ANSM : Je voulais parler des renouvellements qui sont relativement faibles. En effet, ce n'est peut-être pas comme cela que l'on sait si ce ne sont pas les mêmes patients qui reprennent à des temps différents. Il y aurait 38 % des prescriptions qui sont renouvelées.

En effet, d'après ce qu'a dit M. RICHE, ce n'est peut-être pas le meilleur paramètre puisque l'on peut avoir des patients qui ne sont pas nouveaux mais qui reprennent à distance. On n'a pas d'information précise.

Evaluateur de l'ANSM : Je voulais rappeler que le dossier a déjà été présenté au comité technique et à la commission nationale de pharmacovigilance. Cette dernière n'a pas jugé nécessaire de refaire ce calcul parce que dans le dossier présenté, il avait été bien spécifié que la durée moyenne de prescription était de 34 jours. Cela vient d'être dit : le traitement n'est pas du tout pris de façon chronique.

Ensuite, si l'on veut avoir une approche, que signifie en premier traitement ? A partir de quand on va considérer que l'on s'est interrompu, 15 jours, trois semaines ? Puis l'on est susceptible de reprendre ou pas ensuite. Si l'on en a eu trois fois par an, on passe en chronique ?

Après, cela devient extrêmement difficile. D'abord, au vu de l'extrême rareté des effets indésirables qui avaient été identifiés. Ensuite, de la difficulté qu'il y aurait à déterminer une nouvelle initiation et à partir de quand elle est prise en compte. Ce facteur a été négligé.

Ce qui a beaucoup interpellé la commission nationale de pharmacovigilance était le fait que l'AMM était respectée à la fois en termes de posologie et de durée de traitement. C'est pour cela que cette approche a été retenue.

M. VITTECOQ : M. RICHE n'est pas d'accord ?

M. RICHE : Je ne dis rien contre comme ça. On a fait la démonstration pour un médicament qui était indiqué pour les infections urinaires. Il y avait une stratégie de prescription quelques jours par mois avec des

fenêtres. Nous avons demandé au laboratoire de nous donner justement cette cartographie qui n'est pas le renouvellement conventionnel d'un traitement chronique mais simplement d'essayer d'identifier ces patients qui le reprennent périodiquement. C'est donc une population très particulière puisque, par définition, s'ils le reprennent périodiquement, c'est que cela s'est bien passé.

M. VIAL : Je ne suis pas d'accord là. Ce n'est pas forcément le cas. Si on parle de réaction d'hypersensibilité, au contraire, on peut également être à risque en cas de traitement répétitif.

M. RICHE : On est d'accord M. VIAL. On l'a démontré. Je ne vais pas refaire la démonstration.

M. VIAL : Je la connais.

M. RICHE : Je ne vais pas citer le nom de l'autre médicament puisqu'il n'est pas au programme aujourd'hui et que c'est enregistré. Nous vous avons montré que justement quand on a cette approche différente, je ne dis pas que cela le donnerait puisque cela n'a pas été fait.

Je suis frustré de ne pas l'avoir parce que cela nous permettrait d'affirmer ou d'infirmer cette fameuse rareté. C'est tout. Je vous rappelle que pour cet anti-infectieux urinaire, si on mettait le paquet global et que si on faisait la même approche que celle que l'on fait aujourd'hui, on avait une quiétude absolue ; alors que quand on travaillait autrement, on avait des incidences stupéfiantes.

Quand la démonstration n'est pas faite – je ne dis pas que ce serait la même chose – on ne peut pas affirmer les choses.

M. BERGMANN : Dix-neuf hépatites cytolitiques, des DRESS, des chocs anaphylactiques, on en a tué pour moins que ça.

Je voudrais revenir sur un point qui me paraît très important. Il est écrit – c'est une erreur de l'écrire – que ce médicament a une absence d'effet rebond et de dépendance. C'est gravissime d'écrire cela. Pourquoi on l'a écrit ? Parce qu'il y a une étude plus que médiocre qui montre que versus lorazépam, il y a eu un cas de syndrome de sevrage versus huit. C'est vraiment tout petit. En écrivant cela, on laisse ouverte la porte à l'impression qu'en donnant un anxiolytique (celui-là), on n'a pas tous les effets de dépendance, de rebond, d'accoutumance des benzodiazépines.

Or, tout le monde sait, tous les pharmacologues savent, que l'un ne peut pas aller sans l'autre. On ne peut pas être anxiolytique, sédatif, agir au niveau cérébral, avoir – comme c'est bien écrit sur ce produit – une somnolence légère en début de traitement et qui finalement disparaît parce qu'il y a accoutumance, on ne peut pas être un anxiolytique sans avoir dépendance, rebond, sevrage. Tous ceux qui au début nous ont dit qu'ils ne l'avaient pas (le Stilnox, l'Imovane, l'Atarax), finalement l'avaient tous quand on les cherchait sérieusement.

Si ce médicament est largement utilisé, c'est probablement qu'il y a un transfert de l'un vers l'autre. On voit des ventes qui augmentent alors qu'il y a une grande campagne pour diminuer l'utilisation des benzodiazépines. Dans l'esprit des prescripteurs, on croit qu'avec celui-là on n'aura pas les effets des benzodiazépines. Je pense que c'est une erreur que de laisser des mots qui laisseraient croire aux prescripteurs qu'avec celui-là, on a une alternative plus sécuritaire aux benzodiazépines.

Ce médicament par définition ne peut qu'avoir rebond, accoutumance. Si on demandait au laboratoire de le chercher correctement, on le trouverait parce que c'est un anxiolytique. On ne peut pas dire que c'est un anxiolytique sans dire qu'il a tous ses effets indésirables.

De le laisser croire (penser) dans le choix des mots du RCP serait à mon avis une erreur parce que cela inciterait à une utilisation déviante de ce produit.

M. VITTECOQ : Qui veut s'exprimer sur ce point spécifique ? C'est une vraie question que vous posez tout de même.

Evaluateur de l'ANSM : On peut remarquer qu'en pharmacovigilance, il n'y a pas eu de cas rapportés de dépendance.

M. BERGMANN : C'est très difficile. Souvenez-vous du dossier Stilnox. Au début, il y avait cela. Quand on leur a demandé de faire des études spécifiques chez les sujets âgés après des traitements prolongés, on s'est aperçus qu'il y avait exactement les mêmes problèmes de sevrage au Stilnox et avec les autres.

C'est très difficile à chercher. C'est une méthodologie spécifique. Ce n'est pas avec huit malades contre un que l'on pourra dire que ce médicament n'a pas de dépendance. Peut-être qu'il n'en a pas ; ce serait le premier et ce serait merveilleux, je veux bien le croire. Mais aujourd'hui la démonstration n'est sûrement pas correctement faite. Entrevoir cette possibilité me paraît risqué.

M. VITTECOQ : M. VIAL, vous pouvez répondre à la question ?

M. VIAL : Je ne peux pas répondre à la question si oui ou non il y a effectivement ce risque. Je n'ai jamais écrit qu'il n'y en avait pas.

J'ai simplement écrit dans mon rapport qu'il n'y avait pas de cas permettant de suspecter ce risque aujourd'hui.

M. VITTECOQ : La façon de le dire.

M. BIOUS : Il y a un élément indirect : le taux de renouvellement.

Evaluateur de l'ANSM : Je partage tout à fait cet avis. D'abord, on n'a pas une explosion des ventes. Il faut le souligner tout de même. Actuellement, le profil de prescription reste identique. Par ailleurs, il faut quand même se baser sur les données que l'on a et que l'on observe. On n'observe aucun cas de sevrage et de dépendance.

Ensuite, il y a un argument fort : le respect de la dose de prescription et de la durée d'utilisation. Les traitements durent en moyenne un mois et après sont interrompus. Si on avait un fort phénomène d'addiction, les gens ne pourraient pas arrêter.

On a tout de même un recul important sur cette molécule.

Que tout ne soit pas explicité, on est complètement d'accord. La question a été reposée au laboratoire sur le mécanisme d'action. Il a été demandé de conduire des études beaucoup plus structurées.

On a du recul. On a un médicament pour lequel on n'a pas d'observation en matière de pharmacovigilance, de dépendance ou de syndrome de sevrage. On a des ventes qui restent stables et une durée moyenne de prescription qui est dans le cadre de l'AMM. Ce sont les éléments que l'on observe.

M. BERGMANN : En attendant que ces études que vous avez demandées soient obtenues, on n'a pas de gêne à être prudent dans le RCP. On voit écrit partout dans les RCP des effets indésirables "de classe" : « comme les autres de la classe, ce médicament risque de... » On le fait mille fois. Pourquoi ne pas le faire pour ce produit là ?

Là, brutalement, on ne va pas le faire pour celui-ci. On va laisser les visiteurs médicaux du laboratoire positionner leur produit comme un médicament n'entraînant pas de rebond ni de sevrage et inciter à sa prescription plutôt qu'aux benzodiazépines.

Tant que l'on n'a pas la certitude que ce médicament n'entraîne ni rebond ni sevrage ni dépendance ni accoutumance ni tachyphylaxie, on se doit, puisque c'est un anxiolytique sédatif, de lui mettre les mêmes effets indésirables que ses compères et insister sur ce risque-là. Sinon, on va inciter à ce choix sans avoir la certitude que ce choix est effectivement meilleur.

M. LECHAT : Je voudrais poser une question à l'**Evaluateur de l'ANSM** : dans le dossier des données expérimentales, peut-être avons-nous des éléments là-dessus ? La manipulation chez l'animal, est-ce qu'il y a une différence (dépendance, sevrage par rapport aux benzodiazépines) ?

Evaluateur de l'ANSM : A ma connaissance, je n'ai pas de données chez l'animal. On a quelques données chez l'homme. En tout cas, ce n'est pas une benzodiazépine. On ne peut pas lui mettre les mentions qui correspondent à une autre classe de médicaments.

M. LIARD : Il est certain que dans le dossier, il n'y a pas ces éléments-là. Une chose est sûre : avec les benzodiazépines, il y a une forte dépendance (accoutumance) qui s'instaure assez vite. Cliniquement, on le voit quotidiennement.

Je prescris ce médicament-là. Je n'ai jamais constaté cela ; ce qui ne vaut que par expérience personnelle. Par contre, si on y ajoute les faits importants (délais de prescription, recommandations et non-renouvellement des traitements) donnés dans le dossier, ceux-là sont arrêtés alors que l'on sait que benzodiazépine un jour c'est benzodiazépine toujours (renouvellement quasiment systématique). C'est tout de même un élément fort pour plutôt penser que ce médicament-là entraîne beaucoup moins de dépendance. A choisir, pour beaucoup de patients, ayant un trouble d'adaptation (troubles de l'humeur aigus parfois transitoires) les médecins généralistes qui sont très prescripteurs, préfèrent les prendre en charge avec ce type de médicament car on sait que l'on pourra l'arrêter facilement alors que l'alternative avec les benzodiazépines pose de vrais problèmes.

M. BERGMANN : J'aurais essayé mais, M. LIARD, ce que vous dites peut être l'inverse. C'est l'œuf et la poule. C'est parce que vous êtes convaincu que ce médicament ne donne pas de rebond que vos malades n'en ont pas. Vous connaissez mieux que moi le pouvoir du médecin sur l'effet du médicament. Je ne

sais pas si c'est votre pouvoir ou le pouvoir pharmacologique du produit qui fait qu'en effet, il n'y a pas de rebond.

Tant que les études *ad hoc* n'auront pas été faites – elles sont difficiles à faire – ne pas mettre ce risque de dépendance-sevrage dans le RCP de ce produit est une incitation alors que la preuve que ce médicament n'en donne pas n'est pas apportée.

M. DETILLEUX : La différence avec les benzodiazépines, au regard de la dépendance, n'est pas clairement établie. Nous savons très bien qu'en la cherchant mieux, nous pouvons l'établir.

D'ailleurs, le mode d'action est extrêmement voisin, il cible *Gamma-AminoButyric Acid type A* (GABA A), comme avec les benzodiazépines, on peut s'attendre à ce qu'il ait la même action.

Petite remarque. Il y a des travaux expérimentaux (pas en clinique humaine) qui montrent que l'on peut dissocier l'effet anxiolytique de l'effet sédatif, du moins d'une large gamme de posologie, mais avec d'autres produits ciblant les GABA B. Ce n'est pas le lieu d'en discuter. Il y a de très bons travaux, de très belles leçons de neurosciences là-dessus.

Ce qui me trouble c'est que, si nous admettons qu'il faut le traiter de façon égalitaire avec les benzodiazépines, on a quand même des événements indésirables graves bien ciblés, bien cernés (pas mal dans tous les cas), on nous propose de régler le problème de bon usage de ce produit et de la question de santé publique qu'il pose finalement uniquement en modifiant le RCP. Cela n'a aucune incidence possible sur la sécurité d'usage du médicament. Le seul intérêt est de défausser l'administration en disant : « On l'avait dit, vous étiez prévenu ».

De deux choses l'une, ou bien ce produit (avec les arguments) reste sur le marché et rien ne changera ou bien il ne reste pas. Ce ne sont pas des modifications du RCP qui peuvent apporter quoi que ce soit ou une quelconque solution à la question qui nous est posée.

M. DOUCET : Plusieurs remarques complémentaires, je vais tout à fait dans le sens de M. BERGMANN au départ. D'abord, sur le plan humoristique, il y a plus de patients qui ont des effets indésirables que de patients qui ont été inclus dans les essais thérapeutiques. Comme ça, à la louche... Ce qui veut dire qu'il y a un nombre...

M. VITTECOQ : L'AMM date de 1979.

M. DOUCET : Justement, il y a un nombre ridicule de patients et, par la suite, il n'y a eu quasiment aucune étude sérieuse qui a été entreprise.

Je trouve que le dossier est en permanence pollué par la comparaison aux benzodiazépines. Finalement, on présente le dossier – cela rejoint un peu ce que vous dites – en nous disant : « Ce n'est pas pire, c'est même plutôt... il y a moins de trucs. Finalement, on pourrait le maintenir ».

Je me pose une question : est-ce que ce médicament est efficace ? Je n'ai pas de preuves dans le dossier qu'il soit efficace d'après les études menées. En regard de l'efficacité et indépendamment des données de pharmacovigilance (risques irréfutables), j'ai de grands doutes surtout dans les petits nombres. Je ne sais pas quelle a été la méthodologie de l'époque par rapport aux troubles psychiatriques, aux troubles de l'adaptation...

Je ne suis pas persuadé que le médicament soit efficace : s'il n'est pas efficace ou s'il n'a pas fait preuve de son efficacité, le fait d'avoir un certain nombre d'effets indésirables devient tout de même relativement disproportionné.

D'autre part, il y a certaines choses que je ne comprends pas ; c'est quoi ces histoires de métrorragies ? Nous sommes passés assez vite dessus.

On a affaire à une molécule dont on ne sait pas quelle est son efficacité. Finalement, on sait un peu mieux quels sont ses risques si tant est qu'ils sont un peu masqués en disant que c'est moins que les benzodiazépines. Au total, je trouve que ce médicament ne sert à rien. Il a un rapport bénéfice / risque totalement défavorable.

M. VITTECOQ : Il doit servir à quelque chose parce qu'il n'est pas dans la liste de... Je suis désolé. C'est passé dans le groupe neuropsychiatrique, quel est leur avis ?

M. BAKCHINE : Je parle au nom des confrères psychiatres qui étaient présents et qui avaient fait les mêmes remarques. C'est une molécule relativement peu utilisée et de façon extrêmement discontinuée. Ce n'est pas à usage chronique. Les psychiatres présents faisaient état d'une utilisation et d'un souhait de maintien d'utilisation de cette molécule.

M. VITTECOQ : C'est-à-dire qu'en dépit d'une méthodologie et d'un dossier tel qu'il est, ils ont leur conviction ?

M. BAKCHINE : Encore une fois, c'est clair. On ne va pas rediscuter sur les points que porte la faiblesse du dossier en termes de nombre d'études. Il y a quand même un certain nombre d'études, je vous l'accorde, qui sont discutables dans la mesure où il s'agit d'études de non-infériorité par rapport aux benzodiazépines mais qui, en termes d'efficacité, montrent des efficacités comparables.

M. VIAL : Pour revenir sur l'utilisation, dans les données de prescription, les traitements de quatre mois et plus représentent 0,3 % des prescriptions. La majorité des prescriptions est de moins de quatre mois, ce qui correspond à une durée moyenne de prescription.

A contrario, bien que cette étude ait inclus très peu de patients, dans l'étude de non-infériorité de l'étifoxine versus lorazépam (ETILOR) que vous citez (où on cherche un effet rebond), il y a tout de même un patient dans le groupe étifoxine qui présente un effet rebond. Ce n'est pas non plus nul même si l'effectif est très faible. Je vous apporte des données un peu contradictoires à chaque fois mais bon...

M. GUILLEMAIN : Même si la clinique prime sur la pharmacologie animale et s'agissant d'un dossier ancien, est-ce que l'on ne peut pas demander au laboratoire de mettre en œuvre des études telles qu'elles sont demandées aujourd'hui en pharmacologie pour les problèmes de dépendance et de sevrage ?

M. VITTECOQ : J'ai cru comprendre qu'au stade où en est le groupe de travail, cela avait déjà été en partie demandé, non ?

M. BERGMANN : Là, ils vont faire une étude d'efficacité versus placebo mais ils ne répondront pas à la question du rebond, du sevrage, de la dépendance, de l'accoutumance. C'est encore une fois des études spécifiques difficiles.

M. VITTECOQ : Tout à l'heure, on a bien dit que cela avait déjà été demandé au laboratoire de faire les études. Je ne sais pas quand est-ce que cela a été demandé. En tout cas, si jamais ce médicament doit rester sur le marché, ce serait bien qu'un jour ou l'autre on puisse répondre de façon claire en son potentiel de dépendance.

Evaluateur de l'ANSM : Quand on a rencontré le laboratoire, d'une part, on lui a demandé à nouveau d'explicitier les modalités d'action de son principe actif qui sont mal connues. D'autre part, comme la diapositive préparée vous le montre, on proposait de conserver un rapport bénéfice / risque positif à ce produit avec des demandes vers le laboratoire.

Bien entendu, la demande de creuser le mécanisme d'action au niveau pharmacologique sera refaite. La demande de faire une étude versus placebo dans le trouble de l'adaptation avec anxiété sera refaite. Nous envisageons également de faire une étude sur les problèmes éventuels de rebond et de dépendance versus benzodiazépines puisque les données observées ne permettent pas de documenter ces effets.

M. VITTECOQ : Quelle est la situation européenne ?

Evaluateur de l'ANSM : Quarante pays commercialisent ce principe actif.

M. BAUMELOU : Allemagne, Grande-Bretagne ?

M. MARZIN : Non ; Bulgarie, Luxembourg, Malte et Roumanie.

M. VIAL : Ce sont essentiellement des pays d'Amérique du Sud qui le commercialisent.

M. VITTECOQ : Nous arrivons peut-être à la fin du débat. Sur le fond, est-ce que le groupe de travail propose tout de même que le rapport bénéfice / risque reste positif, avec une mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) à la fois sur les aspects gynécologiques et puis sur les problèmes d'interaction ?

M. VIAL : Les problèmes cutanés, les problèmes hépatiques...

M. VITTECOQ : Je n'ai pas très bien compris les interactions. Les cytochromes y passent ou pas alors ?

M. VIAL : Ah non ! C'est rien du tout. D'ailleurs, il avait été demandé, lors de la commission nationale, au laboratoire d'investiguer ces interactions potentielles.

M. VITTECOQ : En tous cas, le fait qu'il y ait une interaction avec les anticoagulants interpelle un peu tout de même.

M. MARZIN : Ce n'est pas avec les anticoagulants mais les pilules.

M. VITTECOQ : Il y a également les anti-vitamines K, si j'ai bien compris.

La question est : « Considérez-vous que le rapport bénéfice / risque dans les manifestations psychosomatiques de l'anxiété reste favorable ? »

M. MARZIN : Cela signifie que si on répond non, c'est un retrait. Par conséquent, il faudra passer au niveau de l'Europe puisqu'il est dans plusieurs pays européens.

M. BERGMANN : Vous savez bien que nous décidons sur le rapport bénéfice / risque mais nous ne prenons pas les décisions de retrait qui sont prises au-dessus de nous.

M. DOUCET : C'est une procédure nationale.

M. MARZIN : Il ne peut pas être national puisqu'il est commercialisé dans trois autres pays d'Europe.

M. VIAL : Quatre

M. DOUCET : C'est marqué : « procédure nationale ».

M. LECHAT : Oui mais c'est toujours la même chose. On vous demande de dire si le rapport bénéfice / risque est positif ou négatif ; ensuite la direction générale prend la décision de la suite (on lance ou pas un arbitrage européen si on veut suivre et suspendre le produit à terme). S'il y a un rapport bénéfice / risque négatif, il est évident qu'il ne faut pas le laisser sur le marché. Une décision de la direction générale est la procédure pour y arriver.

Résultat du vote : **POUR** 11
 CONTRE 8
 ABSTENTIONS 3

▪ **Médicaments anti-infectieux**

M. VITTECOQ : Pour les anti-infectieux piper-tazo, avez-vous un élément nouveau en arbitrage ?

Evaluateur de l'ANSM : Piper-tazo, c'est juste un alignement sur l'article 30 qui a eu lieu au niveau européen et qui s'est finalisé en février 2011. On a aligné le princeps et maintenant, on aligne tous les génériques qui s'ensuivent. J'ai oublié de rajouter dans l'ordre du jour, les conseils sanitaires et d'éducation de l'utilisation des antibiotiques à la fin du RCP, je le rajouterai. C'était le premier. Le deuxième est tout aussi rapide, c'est pour les trois ofloxacines :

- Rambaxy ;
- Almus ;
- Aguettant.

Pareillement, ce sont des génériques. On doit aligner les RCP sur le *pharmacovigilance working party* (PhVWP) qui concernait le prolongement des QT. Par conséquent, on actualise l'information au niveau des rubriques concernées (4.4, 4.5, 4.8 et 4.9) en mettant toutes les mises en garde et précautions nécessaires, notamment pour les personnes qui ont des difficultés cardiaques à l'origine.

Evaluateur de l'ANSM : Pour les vaccins grippaux : Fluarix ; Influvac ; Vaxigrip ; Vaxigrip enfant ; Mutagrip ; Immugrip.

Immugrip étant une copie du vaccin Vaxigrip. Cette année, c'est pour l'actualisation des souches du virus de la grippe pour la campagne 2012-2013. Deux nouvelles souches ont été incluses dans le vaccin (la souche AH3N2 et la souche B). Avec la nouvelle composition, une étude clinique devrait être réalisée sur deux cohortes de sujets d'au moins 50 patients (de 18 à 60 et de plus de 60 ans). L'immunogénicité est évaluée sur trois critères avec un seuil déterminé pour chaque critère qui diffère selon le groupe d'âge.

Pour chaque souche, des critères doivent être atteints pour considérer que la réponse immunitaire est acceptable. Chaque vaccin est conforme aux recommandations européennes pour chaque groupe d'âge puisqu'au moins un des critères a été atteint pour chacun des vaccins que j'ai cité tout à l'heure. Par ailleurs, pour Influvac, le laboratoire a harmonisé le RCP et la notice selon le libellé commun à tous les vaccins grippaux qui a été approuvé et publié par le *Co-Ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures* (CMD) en décembre 2011.

▪ Médicaments génériques

Mme ANDRIEU : En fait, le dossier Coclumul 1 % crème (pour un usage topique) a reçu un avis favorable. La grande discussion que nous allons avoir maintenant est par rapport à un principe actif : l'ébastine. Là, ce sont peut-être les personnes de la pharmacocinétique qui interviendront .

Il s'agit d'un dossier que nous avons vu au niveau national et le problème concerne la bioéquivalence pharmacocinétique.

Evaluateur de l'ANSM : Je vais vous présenter brièvement le contenu des demandes de générique d'Ebastine Venipharm.

Onze procédures nationales ont été déposées à l'agence ; six d'entre elles concernent Ebastine 10 mg en comprimé pelliculé. Ces six procédures contiennent la même étude de bioéquivalence *versus* la référence française Kestin. L'étude porte le numéro H499-10. Les cinq autres procédures concernent l'Ebastine 10 mg en comprimé orodispersible. De même, il y a une seule étude de bioéquivalence *versus* la référence française Kestinlyo qui porte le numéro H530-10. Je vais présenter les deux dossiers en parallèle parce que c'est exactement la même démarche.

L'Ebastine est une prodrogue qui est presque complètement métabolisée. La carebastine est le métabolite actif majoritaire, responsable principal de l'activité antihistaminique. L'ébastine est une molécule à pharmacocinétique hautement variable (présente une forte variabilité intra-individuelle). La demi-vie d'élimination est de 5 heures pour l'ébastine, 15 à 19 heures pour la carebastine. Il faut savoir que lorsqu'on administre l'ébastine, les concentrations en carebastine sont 100 à 1 000 fois supérieures par rapport à celles de l'ébastine.

En d'autres termes, la carebastine est mesurable en nanogramme par millilitre alors que l'ébastine est mesurable en picogramme par millilitre. Malgré ces concentrations très faibles, surtout en ébastine, il faut savoir qu'il existe aujourd'hui des techniques analytiques validées et qui sont sensibles. Par conséquent, on peut mesurer correctement l'ébastine. Compte tenu des techniques actuelles, les profils pharmacocinétiques de l'ébastine sont complètement explorables.

Comme il s'agit ici de comprimés pelliculés et de comprimés orodispersibles (formulation à libération immédiate), la démonstration de la bioéquivalence va se baser sur la ligne directrice (la *guideline* sur l'investigation des bioéquivalences de janvier 2010).

Pour démontrer la bioéquivalence, qu'est-ce qu'il nous faut ?

Etant donné que l'ébastine est une Prodrogue, il est plus sensible de manière générale de détecter des différences entre deux formulations en basant la démonstration de bioéquivalence sur le produit parent (l'ébastine). De plus, il s'agit d'une molécule à pharmacocinétique hautement variable, on s'attend donc à avoir un schéma d'étude qui se fait en trois ou quatre périodes avec, au moins, deux fois la référence. Le but est de mesurer la variabilité ou d'estimer la variabilité intra-individuelle pendant l'essai de bioéquivalence.

Pour la décision de bioéquivalence, nous nous basons sur deux paramètres pharmacocinétiques : Concentration maximale observée (C_{max}) et *Area Under the Curve* (AUC). Les intervalles de confiance à 90% des rapports C_{max} ou AUC test sur référence sont censés être inclus dans un intervalle. Pour les molécules qui sont à pharmacocinétique hautement variable, on a la possibilité d'élargir l'intervalle de confiance autour du C_{max} . Les bornes de cet intervalle sont calculées à partir de la variabilité intra-individuelle obtenue au cours de l'essai.

Pour l'AUC, quelle que soit la variabilité obtenue, il faut que l'intervalle de confiance à 90% soit inclus dans l'intervalle 80% – 125%.

Dans le dossier, que ce soit pour le comprimé orodispersible ou le comprimé pelliculé, le schéma d'études utilisé était bien un schéma semi-répliqué à trois périodes. Le laboratoire a pris en compte le fait que l'ébastine est une molécule hautement variable. Le nombre de sujets inclus dans les essais :

- 52 sujets pour le comprimé orodispersible ;
- 39 pour le comprimé pelliculé.

Le laboratoire a calculé le nombre de sujets à inclure dans les études en fonction de la carebastine. Le but était de démontrer la bioéquivalence à partir de la carebastine et non de l'ébastine.

L'ébastine et la carebastine ont été mesurées par des techniques analytiques validées et qui sont correctes. La décision de bioéquivalence s'est basée uniquement sur la carebastine. Il y a eu les calculs des intervalles de confiance à 90% C_{max} et AUC pour la carebastine, puis le laboratoire a calculé uniquement le rapport moyen de ces paramètres AUC et C_{max} pour l'ébastine. Il a considéré que l'on a bioéquivalence dans le cas où ce rapport moyen se trouvait dans l'intervalle 80% - 125%.

A la demande de l'agence, le laboratoire a aussi fourni les intervalles de confiance à 90% pour ces paramètres concernant l'ébastine. Dans les deux essais, le profil pharmacocinétique de chacun des volontaires sains était convenablement caractérisé à la fois pour l'ébastine et la carebastine. Il y avait suffisamment de points pour estimer l'AUC et le C_{max} .

Les résultats pour la carebastine, ont été uniquement présentés dans les intervalles de confiance à 90%. Pour les trois paramètres:

- AUC de zéro jusqu'au dernier temps de prélèvement,
- AUC de zéro à l'infini
- C_{max} ,

On constate que :

- Pour le comprimé orodispersible : les intervalles de confiance sont tous inclus dans l'intervalle 80% - 125%. Par conséquent, on peut considérer que l'on a bioéquivalence (si on considère le critère carebastine).
- Pour le comprimé pelliculé : les intervalles de confiance à 90% sont bien inclus dans l'intervalle 80% - 125%. Donc, on peut considérer la bioéquivalence atteinte. J'aimerais juste faire une remarque, on est toujours inférieur à 100%. On a tout de même une exposition inférieure avec le test par rapport à la référence tout en étant bioéquivalent.

Les résultats pour l'ébastine:

Concernant le C_{max} nous avons une variabilité intra-individuelle de 39% pour le comprimé orodispersible et de 41% pour le comprimé pelliculé. On est bien supérieur à 30% et on a donc une pharmacocinétique hautement variable. L'intervalle de référence utilisé pour comparer (pour dire si on est bioéquivalent ou pas) a été calculé à partir de ces valeurs de variabilité intra-individuelle. Le rapport moyen de C_{max} test sur référence (92%) était bien compris dans cet intervalle, c'était le critère utilisé par le laboratoire. Il en est de même pour le comprimé pelliculé. Concernant les intervalles de confiance à 90%, on est bien dans les intervalles élargis dans les deux cas. Pour le C_{max} , on est bien dans les intervalles définis par la *guideline*.

Pour l'AUC, les variabilités intra-individuelles sont bien supérieures à 30% dans les deux cas. L'intervalle de référence est toujours 80% - 125% quelle que soit la variabilité. Le *point estimate* est bien, dans les deux cas, dans l'intervalle 80% - 125%. Notons tout même que pour le comprimé pelliculé, on est à la limite inférieure. L'intervalle de confiance, calculé à la demande de l'agence, était compris entre 96% et 130%. Par conséquent, pour le comprimé orodispersible, on sortait de l'intervalle de confiance de 80% - 125%. Pour le comprimé pelliculé, on est entre 67% et 96% (hors de l'intervalle 80% - 125%) et on est strictement inférieur ; cela rejoint un peu les résultats que nous avons eus avec la carebastine. La bioéquivalence est considérée non démontrée pour l'ébastine.

Le laboratoire considère que les produits tests et références sont bioéquivalents à partir des données de la carebastine. Il mettait en avant les difficultés à démontrer la bioéquivalence à partir de l'ébastine. Comme c'est une molécule hautement variable, il nous faut un nombre d'individus beaucoup plus important pour démontrer la bioéquivalence.

Par conséquent, étant donné que maintenant nous avons les variabilités intra-individuelles, nous avons demandé au laboratoire de calculer le nombre d'individus qu'il a fallu inclure dans l'étude pour démontrer la bioéquivalence en gardant le même schéma d'études (un essai en semi-répliqué trois périodes, une puissance d'au moins 80%, un risque de première espèce de 5% pour démontrer la bioéquivalence surtout sur le paramètre AUC qui posait problème).

Pour le comprimé orodispersible, il nous fallait 76 sujets. Dans l'étude, il en a été inclus 52.

Pour le comprimé pelliculé, il nous fallait un minimum de 63 sujets et il en a été inclus 39.

Nous considérons que 76 et 63 sont des nombres de sujets raisonnables. Par conséquent, pour nous, la démonstration de bioéquivalence à partir de l'ébastine est faisable.

En conclusion, concernant les deux études de bioéquivalence, que ce soit pour le comprimé pelliculé ou le comprimé orodispersible, nous considérons que la bioéquivalence entre les deux formulations test et référence n'a pas été démontrée pour l'ébastine. Par conséquent, nous suggérons un rejet des demandes.

M. LECHAT : Je souhaite rajouter un point. Il y a un problème avec les dates de mise au point des *guidelines*. En fait, vous avez bien compris le point-clé : on accepte plus la démonstration de bioéquivalence sur les métabolites mais on veut démontrer que l'on peut le faire sur le produit parent ; ce qui est le cas ici. Simplement, la mise au point de cette *guideline* date d'un jour donné. Il se trouve que l'on a accepté peu avant ces dates dans des dossiers similaires. Le laboratoire nous dit : « Ecoutez, franchement, vous exagérez. A quelques jours près, vous avez accepté un dossier que vous refusez ensuite ». Je voulais juste apporter ce complément d'informations pour vous illustrer la situation dans laquelle nous sommes. Nous laissons la parole aux experts.

Evaluateur de l'ANSM : Juste un commentaire par rapport à ce que vient de dire M. LECHAT. Le dossier qui avait été accepté auparavant sous l'ancienne *guideline*, le même dossier a été redéposé à l'agence par un autre laboratoire sous la nouvelle *guideline*. Nous l'avons rejeté.

M. BAUMELOU : Je n'ai pas compris la méthodologie concernant les six procédures nationales (au début). Ce sont six génériques différents ? Que signifie six ?

Evaluateur de l'ANSM : Ce sont les anciens dossiers.

M. BAUMELOU : Finalement donc, on n'a là que deux formes. On n'a qu'une forme pelliculée.

Evaluateur de l'ANSM : Là, ce sont les dossiers actuels (Ebastine Venipharm). C'est un même dossier qui a été déposé six fois. Ce sont des copies de dossiers : six fois le comprimé pelliculé et cinq fois le comprimé orodispersible mais c'est la même étude.

Evaluateur de l'ANSM : C'est le même produit également. Le produit ne change pas à la base.

M. BAUMELOU : C'est le même principe actif, la même étude et qui vous a été déposée six fois.

Evaluateur de l'ANSM : Voilà !

M. LECHAT : Ce sont des dossiers copies, simplement pour plusieurs AMM dans un même dossier, c'est tout.

M. MARZIN : Est-ce que les deux molécules sont actives ou uniquement le métabolite ?

Evaluateur de l'ANSM : Uniquement le métabolite. Le produit parent n'est pas actif (très faiblement).

M. BAUMELOU : Alors, sur quelle base vous voulez absolument avoir une biodisponibilité similaire du principe actif ?

Evaluateur de l'ANSM : En fait, pour comparer deux formulations pharmaceutiques et supposer qu'elles sont bioéquivalentes. Nous faisons la comparaison. Il s'agit d'une bioéquivalence pharmaceutique. De manière générale, nous préférons le produit parent parce que dans la biodisponibilité, nous regardons surtout la phase d'absorption. Or, on rajoute un biais si on prend le métabolite. Il y a la phase d'absorption plus la phase de métabolisation qui est interne à chaque sujet. Pour dire que nous pouvons *switcher*, nous préférons prendre le produit parent. Par conséquent, si on est bioéquivalent au niveau de l'ébastine, il n'y a pas de raison de penser que ce ne sera pas le cas au niveau de la carebastine.

M. BAUMELOU : Sur le plan du métabolisme hépatique, on peut avoir des (inaudible)

M. MARZIN : Bien sûr. Ce qui est important, c'est l'équivalence de la molécule active.

M. LECHAT : Oui, mais il y a d'autres métabolites.

M. MARZIN : Qui sont actifs ou pas actifs ?

M. VITTECOQ : Dans la *guideline*, ils disent que c'est parent.

M. LECHAT : Mais oui ! Quelle que soit son activité, c'est le parent qui compte.

M. MARZIN : Oui, mais dire que c'est le parent, c'est administratif.

M. LECHAT : Non !

M. MARZIN : Ça peut tomber dans l'administratif.

M. LECHAT : Oui, mais non ! N'exagérez pas.

Evaluateur de l'ANSM : En fait, l'ébastine n'est pas un produit fulgurant ni en termes d'efficacité ni en termes de tolérance ; c'est simplement pour nous situer par rapport à cette problématique. Au niveau de l'évaluation des génériques et par rapport à ce dossier, nous sommes vraiment dans une posture de juge de paix pour ne pas être contesté en termes de décision, ni par le novateur ni par le génériqueur. On a cherché à implémenter scrupuleusement la note explicative.

La discussion que M. MARZIN a déclenchée (concernant quel est le plus pertinent entre le métabolite actif ou le ballast qui est la molécule mère) a eu lieu au niveau de l'Europe. Elle a duré un temps absolument incroyable. J'ai un témoin ici qui peut le confirmer en la personne de M. BARRE. Aujourd'hui, il a été acté et tous les pays ont été suppliés de l'implémenter d'une façon scrupuleuse pour les démonstrations de bioéquivalence étant donné qu'il s'agit de test biopharmaceutique. On ne cherche pas à pister une activité pharmacologique ni rien du tout. On cherche simplement à vérifier que pour deux produits contenant le même principe actif, lorsqu'il est chimiquement défini, l'absorption se fasse de la même façon. Point à la ligne. A cet égard-là, la molécule mère, quand bien même peut-elle être ballast, est le meilleur moyen de l'atteindre. C'est clairement écrit. Je peux vous lire la note explicative, on a simplement cherché à l'implémenter.

La seule circonstance dans laquelle on peut accepter le métabolite est lorsque l'on est face à une impossibilité, soit analytique, soit la prodrogue (la molécule mère) peut avoir une demi-vie tellement courte (elle ne fait qu'un passage fugace en termes plasmatiques) qu'il est quasi impossible de l'explorer au plan pharmacocinétique. On n'est absolument pas face à cette situation. En termes analytiques, nous avons les outils. En termes de profil pharmacocinétique, l'ébastine est complètement explorable. Pour ne pas être contestés ni par le génériqueur ni par le princeps, nous appliquons. Nous sommes conscients qu'il ne s'agit pas d'un problème majeur de santé publique. On est d'accord ? Que cela soit dit aussi.

M. DIQUET : Il faut juste revenir à la définition. C'est une vieille définition mais c'est de la bioéquivalence. On a inventé la bioéquivalence parce que l'on ne voulait pas refaire des études cliniques démontrant l'équivalence thérapeutique. A partir de là, on fait une étude strictement pharmaceutique chez le patient ou chez le volontaire sain. Le but est de vérifier qu'*in vivo*, tout se passe comme on imaginait que cela se passerait dans une éprouvette. C'est une étude de bioéquivalence mais non pas une étude thérapeutique d'équivalence.

Par conséquent, il est parfaitement justifié de comparer la molécule mère même quand il s'agit d'une prodrogue. Pour l'aspect thérapeutique – qui nous intéresse également – on ajoute les informations concernant le métabolite mais cela ne devient pas déterminant en termes réglementaires. C'est très important ce que les deux évaluateurs brillants de l'agence ont montré. Cette conception n'existait pas dans la *guideline* antérieure. On vivait avec l'idée d'une étude de bioéquivalence et d'une étude clinique où l'on regarde la molécule.

M. BARRE : On a eu de très nombreux échanges avec les **évaluateurs de l'ANSM** sur ce dossier. La proposition d'avis qui vous est faite de rejeter ou de faire une objection majeure est parfaitement en accord avec celle qui a été émise pour tous les dossiers de demande de générique au niveau de l'Europe. Par conséquent, il y a une homogénéité absolument totale ; à savoir que pour tous ces dossiers, il a été demandé de documenter la biodisponibilité de l'ébastine (le produit parent) dans la mesure où, comme **l'évaluateur de l'ANSM** l'a expliqué, c'est un dossier qui peut être parfaitement mesuré avec toute la précision et l'exactitude analytique souhaitées pour ce type d'étude.

En outre, on peut parfaitement suivre ce dossier – contrairement à d'autres produits parents inactifs – dans la mesure où, **l'évaluateur de l'ANSM** l'a précisé, la demi-vie de l'ébastine est de cinq heures.

Après, il y a le débat soulevé par M. VITTECOQ : doit-on doser le produit parent ou le produit métabolite ?

Là encore, la décision qui vous est proposée est parfaitement en accord avec l'esprit de la nouvelle *guideline* sur la bioéquivalence. Comme l'a dit **l'évaluateur de l'ANSM**, il y a eu lors de sa rédaction un débat qui a duré plusieurs mois. Les Etats membres étaient partagés entre deux approches possibles :

- l'approche de l'écriture d'une *guideline* fondée sur une approche de démonstration de bioéquivalence (pharmaceutique ou biopharmaceutique) ; et
- une deuxième approche se reposant beaucoup plus sur la démonstration de la bioéquivalence de l'activité clinique (portée par le métabolite).

En 2008, tout a basculé lors d'une réunion dans cette salle où nous avons réuni la quasi-totalité des Etats membres pour discuter de cette *guideline*. À l'issue d'un vote, la majorité a considéré que la bioéquivalence

(la nouvelle note) devrait être écrite en s'appuyant beaucoup plus sur une bioéquivalence type pharmaceutique ou biopharmaceutique. D'où l'exigence de demander une démonstration de l'équivalence sur le produit parent même si celui-ci est inactif.

M. BAUMELOU : C'est avec l'un ou avec les cinq laboratoires ?

M. LECHAT : Non, c'est un seul laboratoire qui dépose plusieurs dossiers copie. C'est très classique, archi-classique. Il dépose plusieurs AMM pour pouvoir ensuite les revendre. C'est habituel. Simplement, c'est un enjeu important pour le laboratoire. Il faut que nous soyons solides sur notre position.

Evaluateur de l'ANSM : Finalement, nous avons un choix : être contesté (voire par le génériqueur) ou basculer dans une autre discussion et avoir exactement l'inverse. Nous aurons beaucoup moins d'arguments pour tenir. Alors que si c'est notre position, il me semble qu'après le débat général, elle est complètement justifiée et tenable.

M. MARZIN : M. BARRE a dit : « Il faut que l'on dose le produit et montrer la bioéquivalence du produit parent ». Quand c'est une prodrogue, est-ce qu'il faut également doser le métabolite ? Il est possible d'imaginer qu'un des excipients qui est différent bloque ou stimule la transformation et qu'il n'y ait pas équivalence entre les deux produits. Pour aller jusqu'au bout, il me paraîtrait logique de doser à la fois le produit parent et le métabolite dans le cas d'une prodrogue.

M. VITTECOQ : Que dit la *guideline* là-dessus ?

M. LECHAT : Vous pouvez le faire mais si c'est inéquivalence sur le métabolite alors que c'est équivalence sur le produit parent – vous confirmez – c'est OK.

M. MARZIN : Oui mais si un des excipients va, par un mécanisme métabolique ou autre, bloquer la transformation en métabolite actif, à ce moment-là, on n'est plus bioéquivalent sur l'aspect thérapeutique.

Evaluateur de l'ANSM : Aujourd'hui, une note explicative dit très clairement que si on a une démonstration sur le produit parent, c'est largement suffisant. Ceci étant dit, il faut quand même rappeler que cette note explicative est destinée aux formes à libération immédiate conventionnelles. Ce qui signifie que quand nous sommes face à une évaluation, nous regardons naturellement tous les aspects y compris la qualité pharmaceutique. Quand on voit un excipient pour lequel on a une information ou un doute – comme vous le dites – il est évident qu'on a des arguments objectifs pour exiger un complément de démonstration.

Dans ce cas-ci, nous sommes face à des formes simples. Franchement, je pense qu'il faut s'attendre à avoir une disparité complètement inattendue en termes de métabolite parce que nous n'avons que des excipients anodins dans ces deux formulations. Il est vrai que c'est un vrai problème. Si on a une certitude dans une formulation et dans l'autre un excipient susceptible justement d'impacter le métabolite, on demandera d'aller plus loin dans l'investigation.

M. MARZIN : Dans ce que nous savons quand nous le savons.

Evaluateur de l'ANSM : Quand nous le savons.

M. LECHAT : Juste en aparté, quels sont les excipients qui interfèrent avec le métabolisme ?

M. VITTECOQ : Je propose – on est arrivé au bout du débat – de faire un vote par écrit.

Je propose de marquer AMM Ebastine, soit vous êtes pour (favorable à l'AMM), soit vous êtes contre (rejet).

Résultat du vote : POUR 0
CONTRE 21
ABSTENTIONS 1

Evaluateur de l'ANSM : Vous avez fait le reste du groupe générique ou pas ?

M. VITTECOQ : En fait, il n'y avait que ce dossier-là.

Evaluateur de l'ANSM : Il faut être un peu ordonné. Le Glycérol Vaseline Biogaran a été fait ou pas ?

Mme ANDRIEU : Ce sont des dossiers génériques en avis favorable pour lesquels il y a très peu de commentaires. Ce sont de simples dossiers pharmaceutiques sans étude de bioéquivalence.

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

Evaluateur de l'ANSM : Je ne vous présenterai guère que les deux produits dont j'ai la charge. Les autres étaient des DMI simples ou des alignements de génériques sur des princeps.

Pour le Kétamine Renaudin (solution injectable), nous avons une demande d'extension d'indications au traitement de la douleur. Finalement, c'était un vaste fourre-tout reprenant toutes les douleurs possibles et imaginables dont :

- la douleur post-opératoire ;
- l'analgésie contrôlée par le patient ;
- l'analgésie et sédation consciente de l'enfant ;
- les soins douloureux chez l'enfant ;
- l'urgence hospitalière ;
- les douleurs neuropathiques ; et
- les soins palliatifs.

Le laboratoire a proposé une revue bibliographique largement incomplète. En particulier, en ce qui concerne le traitement des douleurs neuropathiques ou l'utilisation de la kétamine dans les soins palliatifs. La proposition d'indications et de posologie reprend textuellement toutes les études qui sont parues dans la littérature (toutes les posologies possibles et imaginables) sans vraie revue ou analyse critique, ni des indications, ni des posologies.

Par conséquent, pour le moment, nous émettons une mesure d'instruction en demandant à la firme de compléter son dossier et de nous faire une vraie revue critique de la littérature plus exhaustive. Nous leur demandons également de nous proposer une vraie attitude thérapeutique en sachant que dans l'évaluation du Groupe de TRAVAIL sur les médicaments de Neurologie, Psychiatrie, anesthésie et Antalgie (GTNPA) – sur les bibliographies exhaustives que nous avons pu faire – il y aura très certainement une possibilité d'indication. On verra sous quelles conditions dans le traitement de la douleur neuropathique, probablement dans les soins palliatifs mais il y a une étude Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) en cours. Il serait tout de même judicieux d'attendre les résultats de cette étude pour bien préciser les conditions d'utilisation et les posologies.

Enfin, pour ce qui est des soins douloureux chez l'enfant, nous avons déjà fait des recommandations. Nous avons émis une posologie qui a été reprise par le laboratoire. Si on le leur accorde officiellement, il faudra reprendre dans le RCP les recommandations spécifiques d'utilisation de ce produit. Par exemple : « administration par un médecin ayant des compétences spécifiques et uniquement en milieu hospitalier ». Pour le moment, c'est une mesure d'instruction.

L'autre dossier était l'oxycodone injectable pour laquelle, sous prétexte d'une modification de la section 4.2 (posologie), le laboratoire demandait une demande d'extension masquée pour inclure la douleur aiguë, notamment post-opératoire.

Là encore, les posologies sont reprises sans discernement ni critique de toutes les données disponibles dans la littérature. Les ratios d'équianalgésie, que l'on connaît un peu entre la morphine et l'oxycodone, ne sont pas pris en compte. Entre autres, des propositions d'indications sont non recevables dont la perfusion continue. En douleur aiguë, il est dangereux de faire des perfusions continues d'opioïde fort chez des patients qui sont naïfs par définition. Pour toutes ces raisons-là, on s'oriente vers un projet de rejet.

M. VITTECOQ : Consensus. Donc, le reste est considéré comme approuvé.

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

Evaluateur de l'ANSM : Une Demande de Modification de l'Information (DMI) Androtardyl : l'énanthate de testostérone dans le traitement des hypogonadismes masculins. Le laboratoire a déposé une DMI qui porte sur quasiment toutes les rubriques du RCP. Elle a été évaluée conjointement avec un Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV). Il y a pas mal de modifications qui ont été demandées au laboratoire par rapport aux propositions qu'il nous avait faites.

Nous avons notamment essayé d'harmoniser le RCP avec celui de Nébido (un énanthate de testostérone en procédure de reconnaissance mutuelle qui a la même indication).

Il n'y a pas de commentaires particuliers. Un certain nombre de modifications sont demandées mais il s'agit plus de reformuler les paragraphes ou d'ajouter ceux qui manquaient dans le RCP d'Androtardyl.

M. REVEILLAUD : Page 226 dans l'Androtardyl : au milieu du chapitre sur les contre-indications, il y a une faute d'orthographe qui peut avoir son importance. « L'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique sévère » est écrit au singulier ; ce qui laisserait entendre qu'il n'y aurait que l'insuffisance hépatique sévère qui serait une contre-indication. Comme l'insuffisance cardiaque et rénale sont aussi une contre-indication. Il faut absolument que nous mettions un « S » à « hépatique sévère » ; ne pas mettre de « S » à insuffisance, sinon on serait obligé de mettre : « insuffisances (cardiaque, rénale, hépatique) sévères ». C'est tout et c'est important.

Evaluateur de l'ANSM : Le Celectol s'est glissé au milieu des dossiers du groupe Diabétologie, Urologie et Gynécologie (DUG). C'était juste une mise à jour de la rubrique Interactions médicamenteuses sur la dernière version du thésaurus de l'ANSM. Il n'y a pas de commentaires spécifiques sur le dossier.

M. DOUCET : Il faudrait le changer. Il n'était pas du groupe DUG.

M. VITTECOQ : Ce sera marqué dans le procès-verbal. Donc le Ditropan?

M. DOUCET : Nous n'avons pas vu Ditropan pédiatrie en groupe DUG. En principe, cela passe directement en commission. C'est assimilé à l'urologie. De toute manière, cela pouvait tout à fait être dans le groupe DUG mais à ma connaissance, on ne l'a pas discuté. En plus, il n'y a pas de relevé d'avis du groupe DUG. Je pense qu'il faudrait le reporter. D'ailleurs, le Ditropan était signalé dans les volumes que nous avons reçus.

▪ Médicaments en cardiologie et thrombose

M. THERY : Ce sont trois dossiers (procédure nationale). Il y a le Baypress (nitrendipine) qui est un inhibiteur calcique est utilisé en traitement de l'hypertension. La firme demande des modifications de plusieurs rubriques du RCP dont la plupart ne pose pas de problème. Elle demandait une contre-indication pour l'association avec la rifampicine. Le groupe interaction a refusé et le met dans les précautions d'emploi. Le reste n'est que des modifications mineures sauf sur deux points.

Le premier point concerne la grossesse. La firme demandait une contre-indication de la nitrendipine en cas de grossesse en raison d'effets fœtotoxiques qui avaient été constatés chez l'animal (chez la mère des animaux). La cellule grossesse, allaitement propose le texte page 276 : « déconseillé pendant la grossesse avec surveillance prénatale orientée ».

Le second point concerne la sécurité préclinique. La firme a demandé de noter que chez le singe, la nitrendipine provoque des altérations squelettiques à des doses toxiques. La modification a été acceptée par le département préclinique.

Ensuite, il y a l'Eupressyl (urapidil) qui est utilisé essentiellement (la forme injectable) dans le traitement des hypertensions artérielles avec pronostic vital menacé (les rétinopathies, les insuffisances cardiaques aiguës dues à une hypertension et puis surtout les dissections aortiques de type III).

Les modifications portent surtout sur la posologie et le mode d'administration, notamment sur la posologie pour les perfusions. On a proposé de supprimer l'utilisation de la perfusion au profit de la seringue autopulsée ou de la pompe parce que c'était beaucoup plus précis ; ensuite, d'exprimer la posologie en ml/h et en mg/h plutôt qu'en gouttes/min (1 ml fait 5 mg). La posologie habituelle est de l'ordre de 15 mg. Évidemment, c'est à adapter.

Le dernier est le Krenosin (adénosine). Comme nous l'avons déjà vu à plusieurs reprises, c'est le traitement des tachycardies jonctionnelles anciennement appelées tachycardie de Bouveret. La firme avait demandée des modifications du RCP.

Deux points ont posé problèmes. Le premier concerne la pédiatrie. Une procédure européenne est en cours et il est demandé au laboratoire de s'engager à demander les modifications du RCP lorsque cette procédure sera terminée.

La deuxième concerne une demande de contre-indication pour l'insuffisance cardiaque décompensée. Bien sûr, on a refusé tous ensemble parce qu'ou bien le malade a une tachycardie telle qu'il entraîne une insuffisance cardiaque (à ce moment-là, le retour au rythme sinusal a souvent un effet spectaculaire) ou bien le malade a déjà une insuffisance cardiaque et la tachycardie l'aggrave. Par conséquent, il est

important de la supprimer. Les alternatives thérapeutiques sont surtout toutes contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque. Les inhibiteurs calciques (Isoptine, Diltiazem), les bêtabloquants injectables et les antiarythmiques de classe IA sont contre-indiqués. D'une part, la Cordarone intraveineuse met beaucoup de temps à agir et d'autre part, entraîne un effet dépresseur lorsqu'elle est injectée par voie veineuse. Il reste le choc électrique mais il nécessite une anesthésie générale. Par conséquent, le meilleur traitement est encore, et de très loin, le Krenosin. En 4.2, c'est le surdosage. Je crois que c'était M. PRUGNAUD qui avait dit que la demi-vie n'était pas appréciable pour l'adénosine qui est un produit physiologique. De toute façon, il est toujours écrit qu'elle est appréciée. Je ne sais pas comment mais toujours inférieure à dix secondes. Par conséquent, en cas de surdosage, il n'y a qu'à attendre que ça passe !

Enfin, l'administration de théophylline ou d'aminophylline en intraveineuse a été supprimée en raison de leur toxicité. Maintenant, c'est fait.

▪ Médicaments en pneumologie, ORL et ophtalmologie

M. LECHAT : Le Kinox (monoxyde d'azote) a une AMM depuis 2004. Il est indiqué chez les prématurés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ou de l'hypoxémie réfractaire du nouveau-né.

Là, il s'agit d'une extension d'indication au traitement périopératoire des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire lors des interventions de chirurgie, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte.

Ce monoxyde d'azote est déjà largement utilisé par les anesthésistes dans cette indication puisque l'on sait que les poussées d'hypertension artérielle pulmonaire sont néfastes et qu'il est établi largement dans la littérature qu'il convient de les traiter.

Cette extension concerne cette indication plus large revendiquée initialement. C'est un dossier bibliographique basé sur la littérature avec maintenant plus de dix années de *well established use* dans cette indication et par les anesthésistes.

Ensuite, l'Inomax c'est le même produit mais par une autre firme. Il a eu une AMM centralisée en 2011 dans cette indication. Air Liquide (le laboratoire qui propose le Kinox) a déjà eu une AMM dans cette indication étendue en reconnaissance mutuelle dans plusieurs pays européens.

Donc, d'une part, c'est largement utilisé. On a du *well established use* depuis plus de dix ans dans cette extension d'indication et le même produit (le monoxyde d'azote) a une AMM centralisée et, par le même laboratoire, une AMM en reconnaissance mutuelle. Par conséquent, le groupe de travail ne pose pas de problèmes particuliers pour cette AMM. Juste pour complément d'informations, le laboratoire a fourni une étude dans le traitement préventif des Hypertensions Artérielles Pulmonaires (HTAP). L'étude n'a pas pu confirmer l'intérêt préventif du traitement de la HTAP, d'une part, sur la mortalité et, d'autre part, sur la durée d'hospitalisation. C'est pour cela que l'indication revendiquée est le traitement curatif des HTAP (quand l'HTAP survient au cours des interventions). C'est la seule subtilité.

D'où, le groupe de travail est tout à fait favorable. Je vous ai dit l'essentiel de ce dossier.

M. VITTECOQ : A mon avis, on ne peut être que d'accord ; cela entraîne un changement dans les conditions de prescription et de délivrance ?

M. LECHAT : Non, je ne crois pas parce que c'est utilisé par les anesthésistes, c'est en peropératoire. Ils l'utilisent déjà largement.

M. MARZIN : C'est tout de même un produit assez difficile à manier étant un méthémoglobinisant. Il faut que le service soit bien équipé en méthode de dosage de ce qui va être administré parce que l'on a vite des problèmes. Contrairement aux méthémoglobinisants classiques, le NO va donner de la nitrosométhémoglobine au lieu d'une méthémoglobinémie (avec la couleur bleue de la peau). Là, on va avoir une couleur rose et les anesthésistes se disent « c'est formidable ». Après l'administration, le gamin devient rose instantanément mais avec le risque de surdosage. Par conséquent, dans les conditions de prescription et de délivrance, il faut qu'il y ait un système qui coûte assez cher. Il faut que le service soit équipé de ce système – je ne sais pas si c'est clairement indiqué dans le RCP – pour bien doser la juste quantité de NO dans l'air qui va être inhalé par le gamin.

M. LECHAT : J'ai regardé ce point-là précisément. Je ne vois pas.

M. PRUGNAUD : Il y a juste l'utilisation de la bouteille. Il y a un risque de sécurité sur la façon de l'ouvrir. Je viens de regarder, c'est parfaitement décrit. Par contre, concernant le problème de dosage... D'ailleurs, le problème se pose beaucoup plus avec les enfants qu'avec les adultes.

M. MARZIN : Oui mais là, c'est chez l'enfant.

M PRUGNAUD : C'est chez l'enfant et je crois que là il faut avoir l'expérience des anesthésistes dans les méthodes de dosage. Les quelques hôpitaux que je connais qui en faisaient avaient effectivement les moyens pour les dosages. Maintenant, je ne sais pas si c'est général ou pas.

Mme FAUCHER-GRASSIN : Je me pose la question parce que je ne suis pas sûre que nous ayons ces deux méthodes de dosage. Il faut que je regarde.

M. PRUGNAUD : Je suis sûr que les hôpitaux de pédiatrie de l'AP-HP avaient des méthodes de dosage. Quand l'histoire du NO a démarré, l'équipement de ses services a permis de suivre les surdosages. C'était extrêmement important. Je suis entièrement d'accord avec vous sur ces problèmes. Ensuite, il y avait aussi toute l'utilisation de ces bouteilles. Le fait, tout de même remarquable, est que maintenant, le dosage de ces bouteilles est mieux précisé par rapport à ce que l'on avait avant.

M. MARZIN : C'est dommage que l'évaluateur de l'ANSM ne soit pas là. Il y a quelques années, on avait eu un groupe de travail où elle participait. Il y a eu toute cette discussion sur ces problèmes de dosage dans les mélanges inspirés. Je pense qu'il serait bon que ce soit remis parce que si l'on fait ce genre de mélange en disant : il faut 0,5 % en mélange, il y a ce problème-là. L'autre problème est que du NO avec de l'oxygène donne du NO₂ (gaz marron extrêmement irritant). Par conséquent, il y a un certain nombre de précautions d'emploi. Ce n'est pas un gaz anodin. Je ne rajoute pas qu'il est mutagène et cancérigène.

M. THERY : Les indications cliniques et thérapeutiques sont quand même utilisées pour connaître la conduite à tenir dans le traitement des hypertensions artérielles pulmonaires. Pour le monoxyde d'azote, ce n'est pas écrit dans les indications.

M. VITTECOQ : Comme test diagnostique.

M. LECHAT : Pour répondre à votre question dans le 4.4 (formation méthémoglobine), il est dit que les concentrations de méthémoglobine dans le sang doivent être surveillées chez tous les patients. Un dosage devra être effectué avant le traitement puis régulièrement au cours de l'administration. Si le taux de méthémoglobine est supérieur à 2,5, la dose de monoxyde d'azote devra être réduite. S'il dépasse 5 %, l'administration devra être arrêtée.

M. MARZIN : C'est bien que le laboratoire soit rapide mais il risque d'y avoir un petit délai entre le prélèvement, l'envoi et le résultat. De plus, il y a ce problème de la nitrosohémoglobine. Ce sont les jambons aux nitrites. C'est le nitrite qui leur donne une couleur bien rose. Idem pour la nitrosomyoglobine qui donne cette couleur rose au patient. En fait, les nitrites sont des générateurs de monoxyde d'azote.

M. LECHAT : Je vais demander à l'évaluateur de l'ANSM des précisions sur ce point-là. Sur le problème du dosage, est-ce que ce dosage est immédiat, extemporané ?

M. VITTECOQ : Sur une utilisation pendant un quart d'heure dans un bloc opératoire...

M. MARZIN : Il y a des appareils mais ceux qui sont efficaces sont assez onéreux. Le problème est qu'il y ait des appareils peu sensibles et qui ne font pas le mélange dans la bonne proportion.

M. VITTECOQ : Il faut voir avec l'évaluateur de l'ANSM si le sujet a été fouillé. A la limite, il suffit de faire un petit groupe de travail avec des anesthésistes impliqués.

M. LECHAT : C'est déjà largement utilisé. Il faut savoir ce qu'ils font actuellement parce que là, on ne réinvente pas la rose. C'est quasiment une mise à jour.

M. VITTECOQ : Pour l'Indocollire, il s'agit juste d'une modification du RCP pour la tolérance ?

Evaluateur de l'ANSM : Il s'agit d'Indobiotic dans lequel on introduit la même modification que celle que l'on a déjà faite pour l'Indocollire (à base d'indométhacine seule). Là, c'est une association avec de la gentamicine. C'est pour prendre en compte les problèmes cornéens liés aux AINS. On a accepté le libellé que proposait la firme. On a enlevé « dans de rares cas ». Le libellé proposé est donc : « Des complications cornéennes telles que des kératites ou des ulcères cornéens pouvant aller jusqu'à la perforation ont été rapportés, particulièrement chez des patients à risque également traités par des corticostéroïdes par voie topique oculaire et/ou chez ceux dont la cornée était déjà altérée. »

▪ Médicaments de prescription médicale facultative

M. LIARD : On a effectivement plusieurs produits à vous présenter.

Le premier est le Dextrérylcare. C'est une demande d'AMM et une demande de passage devant le comptoir pour une substance active connue : un mélange de glycérol, vaseline, paraffine dans le traitement d'appoint de la sécheresse de la peau associée à certaines dermatoses. Vous avez en page 372 de votre

document les réseaux pour lesquels on propose une mesure d'instruction parce que l'on demande en effet de :

- spécifier les types de dermatoses auxquels c'est associé ;
- mentionner la voie d'administration 4.4 ;
- rajouter les précautions concernant l'utilisation sous pansement occlusif sur la peau lésée...
- présenter les formes des effets indésirables sous les formes conformes au *guideline* européen ;
- rajouter les effets indésirables : urticaire, prurit rash possibles ; et
- rajouter, dans la rubrique 4.8, les effets indésirables issus du post-marketing (dermatites, rougeurs, sensations de brûlure...).

C'est ce qui est demandé et on vous propose une mesure d'instruction pour toutes ces raisons-là avec un avis favorable concernant le test de lisibilité.

Pour Fervex rhume jour et nuit, ce sont des substances dont on a déjà largement parlé ici mais on va y revenir. C'est une demande d'AMM et une demande de mise devant le comptoir pour un médicament qui comporte du paracétamol, du maléate de chlorphénamine, de l'acide ascorbique et du chlorhydrate de pseudo-éphédrine.

Nous avons déjà largement parlé des problèmes des vasoconstricteurs par voie orale et de leurs effets secondaires. Il est clair que ces produits existent déjà devant le comptoir avec le même dosage et sous cette même forme.

Les problèmes liés aux vasoconstricteurs seront probablement revus par nos successeurs. En dépit de cela, nous vous proposons un avis favorable à Fervex rhume jour et nuit. C'est à peu près le même produit qui est déjà commercialisé sous cette forme-là.

M. VITTECOQ : *No comment.*

M. LIARD : Xylométazoline est une solution pour pulvérisation nasale. C'est également une demande d'AMM et une demande d'exonération de liste II avec un dossier en procédure en usage médical bien établi. Par contre, le dossier qui est fourni se réfère exclusivement à la littérature. Vous savez que pour les formes locales, notamment par voie nasale, la seule similarité en termes de substance active ne peut pas être suffisante pour obtenir une AMM. Il convient de rappeler qu'il y a une recommandation européenne en vigueur qui précise cela. Une démonstration de l'équivalence thérapeutique avec la spécialité de référence est nécessaire. Ces éléments-là ne sont pas apportés dans le dossier. Nous vous proposons donc un projet de rejet avec l'argumentation qui est exposée dans les pages 571 et 572.

Pour Advil 400 (forme d'ibuprofène), il y avait une demande de la firme de modifier, à la fois la posologie et puis le 5.1 sur la pharmacodynamie. Le but étant de mettre en exergue le fait que la durée d'action sous la douleur pouvait aller jusqu'à huit heures. Pour la posologie, il est noté : « A renouveler toutes les six à huit heures ». En 5.1, la firme demandait qu'il soit ajouté : « Les données cliniques montrent que l'effet sous la douleur persiste jusqu'à huit heures ».

Nous avons déjà vu ce dossier-là. Nous avons émis un avis défavorable qui avait été entériné par la commission d'AMM en raison de l'absence de preuves cliniques. Il a été dit qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux de substances circulantes dans le sang et l'effet antalgique. Par conséquent, nous demandions une approche et des preuves cliniques pour supporter cette durée d'action allant jusqu'à huit heures.

La firme a répondu par un dossier apportant l'analyse de nouvelles études cliniques, d'ailleurs assez nombreuses, où l'ibuprofène était comparateur. Ces études cliniques permettent de voir qu'en effet, de façon significative, la durée antalgique peut aller jusqu'à huit heures. Par conséquent, nous émettons un avis favorable à cette demande de modification de la posologie avec la mention « à renouveler toutes les six à huit heures ».

Par contre, nous sommes plutôt défavorables à cette mention en 5.1 qui ne nous semble pas apporter grand-chose. L'argument essentiel dans le dossier est de dire que le patient doit attendre au moins six heures pour renouveler la prise. Le fait de préciser que la durée antalgique peut aller jusqu'à huit heures ne nous semble pas apporter suffisamment d'éléments pour cela. On vous propose donc un avis favorable pour la modification de la posologie mais pas pour l'ajout de cette mention en 5.1.

Pour l'Algodol caféine (paracétamol plus caféine), c'est une demande de mise en conformité avec le schéma commun des paracétamols plus une demande de libre accès. Ces produits existent déjà dans la liste des médicaments de médication officinale. Pas de problème, pour nous, c'est un avis favorable.

Pour l'Antigrippine A (aspirine état grippal en comprimé), c'est une demande de modification également pour une mise en conformité avec le schéma commun des aspirines. Par conséquent, c'est un avis favorable. Nous avons déjà fait la mention que le nom ne nous convenait pas vraiment mais vous savez que nous n'avons pas la maîtrise des dénominations des produits pharmaceutiques pour ce qui concerne notre groupe. Nous émettons un avis favorable à cette demande en faisant la remarque que l'on aimerait bien qu'à terme le nom change. C'est un vœu pieux.

C'est pareil pour le Cefaline Hauth (paracétamol et caféine). C'est une demande de mise à jour de l'information avec une demande de libre accès. Avis favorable.

Pour le Doliprane 100, 150, 200 et 300, c'est également une demande de modification de l'information avec une demande que nous émettons de mise en conformité avec le schéma commun des paracétamols.

Le Flector gel (diclofénac à 1 %) est une demande de retrait de la liste II de passage en prescription médicale facultative et une demande de mise devant le comptoir. Il y a un arrêté du 11 mai 2010 qui porte exonération du diclofénac de la liste II sous certaines conditions notées dans le dossier. Le laboratoire demande une procédure pour exonérer de la liste II. C'est un avis favorable mais nous vous proposons ici d'ajouter une mention qui doit figurer au procès-verbal de cette commission (ne figure pas dans le dossier pour cause d'oubli). Nous souhaitons que la commission d'AMM entérine le fait que la publicité grand public soit interdite pour l'indication « tendinite » qui nous semble nécessiter un diagnostic d'un médecin. L'indication actuelle est « tendinite des membres supérieures et inférieures et œdème post-opératoire et post-traumatique ».

M. VITTECOQ : Lors d'un match de foot, si quelqu'un se fait mal, le kiné vient et on dit qu'il a une tendinite.

M. LIARD : Ce sont les commentateurs qui le disent, pas forcément le docteur.

M. BERGMANN : Il n'y a pas incompatibilité entre la nécessité d'un diagnostic par un médecin et le statut de PMF ?

M. LIARD : C'est une incompatibilité que nous avons tout à fait largement soulignée ici. Le fait qu'un médicament soit exonéré de la liste II (devienne PMF), n'en fait pas pour autant un médicament adapté à l'automédication. Simplement, il y a un arrêté d'exonération auquel la quantité remise au public et le dosage sont conformes. Par conséquent, on est d'accord avec cet aspect réglementaire des choses.

Pour autant, le produit n'est pas nécessairement adapté à l'automédication, notamment concernant l'indication « tendinite ». Si le laboratoire revient avec sa seule indication « œdème post-traumatique ou post-opératoire », il devient effectivement adapté totalement à l'automédication.

On avait Flector. Je reprends la décision que l'on avait prise parce que je ne sais plus si l'on avait pris la décision pour la mise devant le comptoir. Effectivement, on en avait discuté. Donc, c'était un avis favorable pour cet élément-là (page 679).

M. VITTECOQ : Votre question sur la tendinite concernait uniquement la publicité ?

M. LIARD : Oui, c'est-à-dire que quand un médicament est en PMF et non remboursé (ce qui est le cas de ce médicament-là), il a, de fait, accès à la publicité grand public sauf si cette commission se prononce contre en apportant certains arguments.

Nous vous proposons de vous prononcer contre le fait que l'on puisse faire de la publicité grand public sur l'efficacité des traitements sur les tendinites.

M. BERGMANN : Cela signifie que toutes les applications locales d'AINS de PMF, en particulier pour la tendinite, ont cette même restriction vis-à-vis de la publicité ?

M. LIARD : Dans ce cas-là, ils n'ont pas tous l'indication tendinite. Ceux qui ne l'ont pas ont tout à fait un accès normal à la publicité grand public.

M. BERGMANN : On est homogène ?

M. LIARD : Oui, nous sommes cohérents.

M. VITTECOQ : Si le grand footballeur dit qu'il va mieux depuis qu'il met du Flector, on serait dans quel genre de situation ?

M. LIARD : C'est de la même nature que des gens qui publient un livre pour dire que des médicaments sont inefficaces (liberté d'expression). S'il y a publicité ou arguments mensongers, on peut supposer que l'ANSM ferait éventuellement un procès en diffamation. Pour le cas du grand footballeur, c'est certainement pour arrondir des fins de mois difficiles.

Pour Huvanof 250 mg (aspirine acétylsalicylate de DL-lysine dosée à 250 mg, enfant), on a une simple demande de modification de l'information. Pour nous, c'est un avis favorable.

Pour Stomedine 200 (cimétidine), il s'agit également d'une harmonisation avec les autres formes de cimétidine. Nous vous proposons une mesure d'instruction parce qu'il est demandé des justifications de ces modifications avec des données actualisées de pharmacovigilance concernant la cimétidine. On n'avait pas les données actualisées concernant la cimétidine sur la pharmacovigilance.

M. LIARD : Ils ne sont pas mentionnés dans le RCP sous cette forme-là.

Le dernier produit est le Vénirène 600 (diosmine). C'est également une demande de modification de quelques informations. Il y avait eu un avis favorable. Au départ, nous avons prononcé une mesure d'instruction en demandant plusieurs choses, notamment qu'elles étaient les mesures qui pouvaient être prises concernant une éventuelle confusion entre la forme à 300 mg et la forme à 600 mg. Elles étaient conjointement sur le marché dans le cadre de la mise devant le comptoir (avec les médicaments de médication officinale).

Les modifications de l'indication comportaient notamment des mentions sur la fragilité capillaire. La firme a accepté les modifications de l'indication que nous avons proposées et retire sa demande pour la forme à 300 mg (devant le comptoir) ; ceci est conforme à ce que nous avons souhaité et acté dans une précédente commission d'AMM. Par conséquent, nous vous proposons maintenant un avis favorable.

▪ Médicaments en oncologie et hématologie

Evaluateur de l'ANSM : L'Anandron est utilisé dans le traitement du cancer de la prostate dans lequel on est un petit peu à mi-parcours. Comme vous le savez, le traitement de la prostate est assez complexe et les patients reçoivent tout d'abord un traitement d'anti-androgène. Ici, on parle de la phase qui est le cancer de la prostate hormono-sensible. On est au cœur du système avec une deuxième ligne de traitement post-bicalutamide.

Un travail d'harmonisation a été réalisé en *worksharing* pour mettre à jour le RCP de ce produit. En raison de son indication, des remarques de bon sens ont été faites, comme : l'Anandron n'est pas indiqué chez les femmes ou les enfants. Une mention dans les *warning* sur le syndrome de sevrage aux anti-androgènes était assez intéressante à ajouter. Elle n'y figurait pas parce que ce produit fait partie des vieux produits un petit peu laissés sur le côté.

Ce produit est administré en deuxième ligne chez les patients qui sont atteints de cancer de la prostate hormono-sensible (le passage entre l'hormono-sensible et l'hormono-résistant avec le stade métastatique). Il prépare également aux premières lignes plus agressives de chimiothérapie (de docétaxel puis de cabazitaxel). Par conséquent, il y a très peu de modifications.

Enfin, il faut faire le ménage dans les sections 4.4 et 4.8 en apportant des modifications qui ont toutes été acceptées (que du bon sens).

Evaluateur de l'ANSM : Je vais vous parler d'une demande d'AMM pour la Dacarbazine Medac. Le laboratoire Medac dépose cette demande en procédure nationale pour Dacarbazine Medac 100 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion et Dacarbazine Medac 500 mg. Ce sont des hybrides de la spécialité de référence, le Déticène parce que la forme pharmaceutique de Dacarbazine Medac, poudre pour solution injectable ou pour perfusion, diffère de celle de Déticène qui est poudre et solvant. Quant à la Dacarbazine Medac 500 mg, la forme pharmaceutique et le dosage diffèrent de ceux de Déticène.

Cette demande pose deux questions cliniques. D'abord, les indications de Dacarbazine Medac et Déticène ne sont pas strictement identiques.

Dacarbazine Medac est indiquée dans le mélanome malin métastatique, maladie de Hodgkin à stade avancé, sarcome des tissus mous de l'adulte à un stade avancé sauf mésothélium et sarcome de Kaposi ; tandis que Déticène est indiqué dans les mélanomes malins, les lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens, les sarcomes de tissus mous de l'adulte.

La question est : doit-on revendiquer les lymphomes non-hodgkiniens, les sarcomes des tissus mous de l'adulte quel que soit le stade ?

La deuxième question concerne le mode d'administration revendiqué pour Dacarbazine Medac qui est soit par injection intraveineuse en bolus soit en perfusion courte. Il diffère de celui de la spécialité Déticène pour lequel l'administration en bolus n'est pas proposée.

Le groupe de travail pharmaceutique a émis un projet de rejet car la démonstration de la qualité pharmaceutique n'a pas été apportée. Le laboratoire doit donc justifier l'administration en bolus. Le Groupe de Travail sur les médicaments utilisés en Oncologie et Hématologie (GTOH) de juin 2012 a émis un projet de rejet pour les raisons suivantes.

D'abord, en ce qui concerne les indications et les posologies, l'abandon de l'indication Lymphome Non-Hodgkinien (LNH) est justifié parce qu'aucun protocole de LNH n'utilise la Dacarbazine.

Par contre, pour le mélanome malin métastatique, le schéma de posologie élevée une fois toutes les trois semaines. La posologie n'est pas de 150 mg/m² mais de 1 000 mg. Dans les lymphomes hodgkiniens, la posologie et le schéma pour la polychimiothérapie Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Déticène (ABVD) recommandés sont adéquats mais le RCP de Dacarbazine Medac réserve la Dacarbazine au stade avancé. Or, l'ABVD est indiquée en première intention.

Par conséquent, le laboratoire doit justifier sur des bases cliniques, de réserver les Dacarbazine Medac au stade avancé (selon la classification d'Ann Arbor) ou supprimer cette mention du RCP.

Pour ce qui est des modalités d'administration, il y a des problèmes sur la vitesse d'administration. Compte tenu des nausées et des vomissements, l'administration en bolus n'est pas recommandée. Dans la pratique clinique, pour la posologie 250 mg/m², la perfusion doit durer 30 minutes à 1 heure. Pour les posologies plus élevées, la perfusion doit être administrée sur 2 à 3 heures. Par conséquent, toute référence à une injection en bolus devrait être supprimée. La section 4.2 (posologie et mode d'administration) devrait être amendée.

Le volume administré dans l'indication mélanome (pouvant atteindre 500 ml) ne peut être perfusé en 30 minutes. Par conséquent, la section 4.2, surtout dans mélanome, doit être amendée.

Diverses questions se posent sur les règles de reconstitution et de perfusion parce qu'en pratique clinique, on n'injecte jamais la solution pure non diluée. La durée d'injection serait trop courte. De plus, le risque d'extrasation va à l'encontre de l'injection en bolus. Ainsi, toute référence à ce mode d'administration doit être supprimée.

Pour ce qui est de la reconstitution et de la dilution, sachant que les pharmacies hospitalières en France ne disposent que de poches de glucose à 5 % de 250 ml ou 500 ml, la recommandation de diluer avec 200 à 300 ml (assez vague) de solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, n'est pas envisageable.

On a demandé donc au laboratoire de recalculer jusqu'à quelle concentration (minimale et maximale) la solution obtenue est stable après reconstitution et dilution dans des poches de 250 ml et 500 ml de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %. En conséquence, la section 6.6 doit également être modifiée.

Enfin, la durée de conservation est abordée dans la section 6.3. Seule la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée est renseignée : 24 heures à 20 degrés. Le laboratoire doit préciser également la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée et diluée.

Enfin, le RCP ne mentionne pas la nature des poches compatibles : PolyVynil Chloride (PVC) ou autres. Le laboratoire doit renseigner sur la compatibilité entre les poches et la solution de Dacarbazine reconstituée.

En résumé, quelle que soit l'indication, la voie d'administration doit être la perfusion intraveineuse. La vitesse d'administration doit se situer entre 30 minutes et 3 heures selon le volume administré.

Il s'agit d'un projet de rejet.

M. VITTECOQ : On est d'accord avec vous.

M. PRUGNAUD : J'aimerais faire une petite remarque sur les volumes. Dans la pratique, on n'a pas d'unités de préparation d'anticancéreux. Il arrive que nous soyons obligés d'enlever des volumes de solution (de glucose ou de chlorure de sodium) pour pouvoir ajouter le produit anticancéreux à diluer. Par conséquent, c'est limite votre argumentation qui consiste à dire qu'il n'existe pas. Elle ne tient pas la route parce qu'il s'agit d'une pratique courante.

Evaluateur de l'ANSM : De toutes les façons, on leur demande les concentrations minimales pour la stabilité. S'ils nous les donnent, on s'arrangera. Par contre, il est évident qu'il y a des problèmes à tous les niveaux.

Mme FAUCHER-GRASSIN : En revanche, on a besoin de la stabilité diluée. C'est assez important.

- **Médicaments de diagnostic et radiopharmaceutiques**

M. OUSTRIN : D'abord, je vais vous demander de corriger la page 3 de l'ordre du jour où il y a une mesure d'instruction qui doit être transformée en avis favorable. C'est une faute de frappe puisque le dossier à l'intérieur du document porte bien un avis favorable.

Et je laisse la parole à M. TALBOT pour quelques dossiers purement cliniques

M. TALBOT : SecreFlo, c'est de la sécrétine. La sécrétine est une hormone qui a pour but de faire sécréter diverses substances nécessaires à la digestion. En particulier, elle permet d'augmenter le volume du suc pancréatique. L'épreuve à la sécrétine est connue depuis un certain temps, particulièrement pour détecter les gastrinomes où la sécrétine entraîne une sortie très accrue. C'est une indication purement diagnostique (sans faire d'images).

En Europe, il y a Secrelux qui est une sécrétine de porc (extrait actif) est disponible pour ce test. D'ailleurs, je ne suis pas sûr que nous l'ayons en France. Le dossier SecreFlo était présenté au niveau européen pour avoir de la sécrétine disponible lors de l'IRM. L'idée est que si on administre de la sécrétine tout en réalisant de l'imagerie, on obtient une augmentation de flux du suc pancréatique. Par conséquent, on obtient des images plus lisibles parce que les canaux sont particulièrement plus dilatés. L'inconvénient potentiel est que le patient ressent les choses parfois assez négativement. L'augmentation du flux n'est pas toujours bien vécue, surtout en cas d'obstacle.

Il y a un certain nombre de contre-indications. Le médicament n'est pas d'un usage très facile bien que nos collègues radiologues français (ceux qui pratiquent la radiologie digestive) soient assez demandeurs. Il y a, semble-t-il, une certaine utilisation de la sécrétine en radiologie en France. En théorie, elle est utilisée pour faire des tests *in vitro* et son emploi lors d'une IRM est hors AMM.

Le dossier du produit en question a été déposé au niveau européen avec deux rapporteurs. Justement, la France était le *peer reviewer*. Les rapporteurs Royaume-Unis et l'Espagne – si je me souviens bien – étaient arrivés à des conclusions assez diamétralement opposées après évaluation du dossier. L'Espagne était à fond contre et le Royaume-Unis était plutôt pour. Quant à nous, *peer reviewer*, on était mitigés, en particulier pour des raisons de qualité d'essai thérapeutique. Un essai thérapeutique avait été fait aux Etats-Unis. Les résultats n'étaient pas excellents et il y avait eu, à ce qui a été rapporté, des vices de procédure lors de la lecture en insu. Par conséquent, les images ont été revues une deuxième fois par un deuxième groupe d'experts. Puis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a fait une investigation sur cette manière de pratiquer qui est inhabituelle. Elle a conclu que les résultats n'étaient pas correctement établis.

En résumé, la procédure s'est arrêtée en bonne partie parce que l'essai pivot n'avait pas été réalisé façon méthodologiquement correcte. Il n'avait pas non plus été interprété correctement et clairement au niveau des images.

Sauf erreur, la demande a été retirée au niveau européen. Nos collègues radiologues, interviewés à ce sujet, sont un peu tristes en France.

En tout cas, ce qui m'inquiétait le plus n'était pas sur les effets secondaires. En médecine nucléaire, on est très peu invasif. Comme vous le savez, on n'aime pas ce qui peut produire des effets secondaires. Ce n'est pas tellement là-dessus que cet agent de complément à l'imagerie a été retoqué, bien qu'il y ait un gros risque d'effets secondaires au moins désagréables. C'est plutôt sur le fait que l'efficacité n'a pas été prouvée de façon correcte.

C'était probablement le dossier le plus intéressant par l'ampleur des discussions.

M. PRUGNAUD : quelle était la source de sécrétine, humaine ? C'est un produit recombinant ou pas recombinant ?

M. TALBOT : A l'heure actuelle, la sécrétine de porc est utilisée pour les tests. J'en suis sûr. Celle-là, je ne sais pas si c'était de la sécrétine de porc ou de la sécrétine clonée.

M. PRUGNAUD : Celle-là est marquée humaine. Il aurait tout de même été intéressant de savoir quelle était la source de cette sécrétine.

M. TALBOT : Ça devait être de l'humaine. Ce n'était pas de l'extraction. Je pense que c'était une protéine de synthèse. Ce n'est pas très gros la sécrétine

Evaluateur de l'ANSM : Notre groupe de travail ne regarde pas ce type de dossier au niveau pharmaceutique.

M. TALBOT : Exact. Au niveau pharmaceutique, les spécialistes de radiopharmacie n'évaluent que les radiopharmaceutiques. De toute façon, SecreFlo a été retoqué pour absence de preuve d'efficacité pour améliorer l'image, ou en tout cas, pour rapport bénéfique / risque non évaluable.

Pour Aridol, c'est un renouvellement quinquennal. C'est un produit qui sert à – comme vous le savez – à faire un test de provocation lorsqu'on soupçonne un asthme. C'est du mannitol.

Avec le Norcholestérol, on a eu un problème. Le Norcholestérol est un produit qui, semble-t-il, est toujours utilisé en médecine nucléaire pour évaluer les tumeurs de la surrenale. Évidemment, les hormones dérivées du cholestérol (les hormones stéroïdes) sont surtout produites par la surrenale.

Alors la scintigraphie avec ce produit est indiquée, lorsqu'on a un syndrome de Cohn, lorsqu'on a un syndrome de Cushing pas clair, est-ce que c'est primitif, est-ce que c'est secondaire ? L'approche métabolique peut aider dans certains cas. C'est un produit qui n'est plus trop apprécié en médecine nucléaire parce qu'il est marqué à l'iode-131. Comme vous le savez, la dosimétrie de l'iode-131 n'est pas favorable. A l'heure actuelle, notre Agence (on a vraiment été pilote en la matière avec l'Allemagne) et beaucoup d'autres essayent de faire en sorte que l'iode-131 ne soit plus utilisé en diagnostic ; qu'il soit réservé à la thérapeutique, et en diagnostic au seul cancer de la thyroïde dans un contexte complètement différent (pour faire le diagnostic de métastase).

En tout cas, c'est un produit qui est toujours utilisé. Par conséquent, on n'a pas voulu en priver les endocrinologues qui lui trouvaient une utilité dans certaines tumeurs surrenaliennes qui restent à caractériser. Si les fameuses incidentalums surrenaliens fixent le Norcholestérol, c'est probablement une tumeur bénigne d'origine endocrinienne.

Par contre, le laboratoire demandait une extension chez l'enfant. Lors de procédure de révision du RCP, il voulait rajouter les paragraphes qui vont bien dans le template concernant l'emploi chez l'enfant. Nous n'avons pas été d'accord et considérons que c'était contre-indiqué chez l'enfant, sauf preuves bibliographiques convaincantes.

Evaluateur de l'ANSM : Ils ont essayé de mettre plein de choses au niveau du RCP. Pour l'instant, on leur a reposé des questions. On a émis également comme avis une mesure d'instruction, en demandant de justifier pourquoi ils rajoutaient différentes notions, par le biais de la remise en conformité avec le template du RCP des produits de diagnostic.

M. TALBOT : En particulier, de revoir le bénéfique / risque chez l'enfant parce que nous savons très bien que des risques consécutifs à l'irradiation existent avec l'iode-131 et sont supérieurs chez l'enfant. De plus, protéger la thyroïde contre l'iode-131 libre qui s'y accumule constitue un autre problème. Comme vous le savez, il faut saturer la thyroïde par de l'iode froid, un peu comme en cas de fuite sur une centrale nucléaire. Il s'agit d'une surcharge d'iode massive qui peut entraîner des troubles chez un enfant qui a la thyroïde fragile.

Tout ceci pour conclure qu'il y a des choses à revoir au niveau bénéfique / risque, en particulier chez l'enfant.

Evaluateur de l'ANSM : En ce qui concerne Multihance, elle était auparavant uniquement indiquée en pédiatrie (pour des enfants à partir de six ans). Ils déposent une nouvelle demande pour emploi chez des enfants à partir de deux ans. Un nouveau dossier qui était tout à fait justifié.

M. TALBOT : Là, c'est indiqué pour l'IRM chez l'enfant. Effectivement, il ne semble pas y avoir de gros problèmes.

Pour finir, avec Datscan, il y avait une demande pour une nouvelle indication. Datscan est un ligand du transporteur de la dopamine. Il est avant tout utilisé dans les syndromes parkinsoniens pour chiffrer la perte neuronale et pour essayer de faire des diagnostics différentiels en cas de syndromes parkinsoniens entre la maladie de Parkinson (avec la perte neuronale spécifique) et d'autres étiologies de syndrome parkinsonien (en particulier le tremblement essentiel, l'atrophie multisystémique et la paralysie supranucléaire). Ils ont versé des études à l'appui de leur demande d'aide au diagnostic différentiel par cette approche métabolique de l'imagerie du transporteur de dopamine au niveau cérébral.

Evaluateur de l'ANSM : La France le demandait depuis plusieurs années.

M. TALBOT : C'était utilisé en pratique alors que ce n'était pas exactement son AMM.

M. OUSTRIN : Je termine avec les modifications pharmaceutiques. Pour les chromate, edétate, et l'étain stanneux, il s'agit de variation de procédé de fabrication.

Pour le Draxmibi, il s'agit de modification des techniques analytiques qui sont bien validées ; voilà pourquoi on a donné un avis favorable.

Pour Efdege et Gluscan, il s'agit de nouveaux sites de fabrication. Vous savez que pour le fludésoxyglucose (fluor 18), les rayons de possibilité de livraison sont faibles compte tenu de la durée de vie très courte du produit. Les firmes multiplient les lieux de production. Là, il s'agit pour l'ason de créer un site en Pologne et pour AAA de créer un site à Saragosse, en Espagne. Les procédures sont bien validées. Les transferts de technologie sont bien faits. Par conséquent, nous avons donné des avis favorables.

Pour Medronate, il s'agit aussi de modification analytique.

Pour l'IASOdopa, il s'agit de renouvellement quinquennal avec quelques révisions du RCP mineures.

Enfin, il s'agit également du renouvellement de l'AMM pour Gliolan et Aridol qui ne pose pas de problèmes ; ce sont des procédures centralisées et de reconnaissance mutuelle

M. VITTECOQ : Au stade où on en est, je vous propose d'approuver l'ensemble des dossiers qui étaient à l'ordre du jour. Merci à tous.

La séance se termine à 12 heures et 26 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président:

M. Jean-François BERGMANN

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRES TITULAIRES	MEMBRES SUPPLEANTS
Mme Véronique ANDRIEU	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	Mme Joëlle FAUCHER-GRASSIN
M. Michel DETILLEUX	
M. Bernard DIQUET	
M. Jean DOUCET	
	M. Philippe MAINCENT
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	
M. Jean OUSTRIN	M. Jean-Noël TALBOT
M. Jean-Louis PRUGNAUD	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	M. Thierry TRENQUE
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
REPRESENTANTS DES ACADEMIES	
M. Jean Paul GIROUD	M. Jean-Paul TILLEMENT
	M. Joël GUILLEMAIN
MEMBRES DE DROIT	
Directeur Général : M. MARANINCHI	
PARTICIPANTS EXPERTS	
M. VIAL (CRPV de Lyon)	
INVITEES HAUTE AUTORITE DE SANTE	
Le représentant de la Haute Autorité de Santé	