

Commission d'AMM du 1^{er} décembre 2011 VERBATIM

M. VITTECOQ : Bonjour à tous. Merci d'être là. Je propose qu'on commence maintenant. M. MARANINCHI va arriver, mais il est pris dans un embouteillage visiblement. On va travailler sur le premier dossier : nitrofurantoïne. Ensuite, on prendra un petit moment pour discuter de quelques points et on reviendra dessus.

On commence la séance.

David, les conflits d'intérêts ?

Evaluateur de l'Afssaps : Les conflits d'intérêts qui sont également disponibles à tous sur table que je projette et que je me permettrai de rappeler, le cas échéant, durant la séance. Il n'y en a pas pour le premier dossier.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°509 du 17 novembre 2011.**

M. VITTECOQ : Avez-vous des commentaires ? C'était un chapitre difficile, surtout les immunoglobulines anti-hépatite B.

S'il n'y a pas de commentaires, c'est approuvé. D'accord ?

- **Réévaluation du bénéfice / risque des spécialités à base de nitrofurantoïne.**

M. VITTECOQ : Le premier dossier, c'est nitrofurantoïne qui revient. Nitrofurantoïne revient parce qu'il y a eu une réflexion en interne et il y a une procédure contradictoire - Nathalie va nous expliquer - avec les laboratoires concernés. La formulation de l'indication est différente. Nitrofurantoïne est un sujet extrêmement compliqué parce que c'est l'antibiothérapie. D'abord c'est le seul antibiotique qui a une indication prophylaxie de la cystite récidivante. Il perd son indication de prophylaxie avec le nouveau RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), compte tenu du risque immuno-allergique, des hépatites et des pneumopathies. Cela remet complètement en cause d'ailleurs, la prise en charge des infections urinaires. On est en train de réfléchir sur la MAP (Mise Au Point) que l'on va essayer de finaliser. Cela ne pose pas de problème au niveau de la prise en charge des infections urinaires pendant la grossesse. Donc, c'est à la fois un petit tremblement de terre dans le domaine de l'infection urinaire. Nathalie, si vous pouvez nous résumer la façon dont ça s'est passé après la dernière commission.

Evaluateur de l'Afssaps : En fait, on a présenté ce sujet à la commission d'AMM en juillet dernier. Elle a, en accord avec les conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance et du GTA (Groupe de Travail Anti-infectieux), conclu que :

- le niveau de risque hépatique et pulmonaire n'était plus compatible avec une utilisation en prophylaxie, et
- l'utilisation en traitement curatif devait être maintenue parce que cet antibiotique présente clairement un intérêt, en particulier, dans le contexte épidémiologique actuel mais, avec des restrictions sur la base d'une documentation et lorsque d'autres traitements n'étaient pas envisageables par voie orale.

Par ailleurs, il a été convenu qu'on laissait une porte ouverte au traitement probabiliste. Il fallait, en effet, prendre en compte la réalité de la pratique clinique. Ceci était traduit dans la proposition de mise en garde "à titre exceptionnel, en cas d'antécédents, d'infections récidivantes avec bactéries multi-résistantes".

Suite à ce passage en commission d'AMM - comme l'exige la procédure - on a fait une procédure contradictoire avec les deux industriels concernés. Par ailleurs, on avait voulu faire évoluer les recommandations en termes d'infection urinaire pour guider les prescripteurs dans leurs stratégies, compte tenu de la révision des libellés de la nitrofurantoïne qui dans l'arsenal thérapeutique, dans ce type d'infection, est un médicament critique.

Il s'avère qu'il est apparu des difficultés à décliner les aspects de risques de toxicité et de risques écologiques. Certes, la nitrofurantoïne a une toxicité. Mais il y a notamment également une toxicité pour le Bactrim. On espère arriver à une mise au point - qui est en phase de finalisation - qui guidera les prescripteurs sur un bon usage.

Il nous est apparu qu'il était nécessaire de revoir les libellés des indications et des mises en garde pour, justement, mieux concilier les restrictions à l'utilisation avec la réalité de la pratique quotidienne.

Cela a été discuté avec le groupe bénéfice / risque et on a fait évoluer les libellés. Je vais passer sur ce qui est proposé aujourd'hui à la commission d'AMM. On avait, au départ, restreint son utilisation sur la base d'une documentation et lorsqu'aucun antibiotique ne peut être utilisé par voie orale. On en avait rediscuté avec le GTA. Cela n'avait pas bougé. Par rapport à la difficulté, justement, de positionner au plan qualitatif notamment, nitrofurantoïne et Bactrim qui ont des profils de risque différents. Le groupe bénéfice / risque en interne a considéré que le libellé (lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale) de Bactrim était peut-être une façon de dire qu'on n'opposait pas l'un et l'autre, on n'écartait pas nitrofurantoïne au profit du Bactrim. Les deux ont finalement des profils de risque qui sont difficiles à manier en pratique.

C'était le premier libellé. On y reviendra après.

Par rapport à la mise en garde, on avait mis « une utilisation de la nitrofurantoïne en probabiliste peut-être envisagée à titre exceptionnel ». Lorsqu'on en discutait avec les membres de la MAP, le « à titre exceptionnel » pouvait laisser entendre qu'on avait un décalage avec la réalité de la pratique clinique. Notamment, dans les EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes), ce « à titre exceptionnel » peut être une situation fréquente.

Dans la mesure où il était mis : « en cas d'antécédents de certaines cystites récidivantes dues à des bactéries », pour canaliser cette utilisation probabiliste, il a été proposé de retirer le message « à titre exceptionnel ». Par rapport au type de bactérie, on a mis le libellé « bactéries multi-résistantes » pour englober plus largement la problématique de l'impasse thérapeutique en pratique clinique.

Il y a M. COHEN, on a fait bien sûr avec le GTA. On a discuté de ces éléments-là avec les membres de la MAP et M. RICHE, présent pour les aspects de risque de la nitrofurantoïne.

M. COHEN : Le libellé que nous avons proposé était probablement un peu trop restrictif pour l'utilisation en traitement court. On ne revient pas sur le traitement long, puisque, en plus, on est dans une situation qui est quand même extraordinairement évolutive en termes de résistance. De mois en mois, les BLSE (Béta-Lactamases à Spectre Étendu) augmentent. Avoir un libellé un peu plus souple comme celui que nous avons proposé faciliterait l'utilisation et l'AMM. Mais l'esprit reste le même. Cela doit être réservé aux situations où on ne peut pas faire autrement que de le prescrire parce qu'il n'y a pas mieux.

M. VITTECOQ : Si on avalise les propositions qui sont faites là par rapport à la navette avec les industriels, ce sera bon.

Evaluateur de l'Afssaps : En fait, il y aura une nouvelle procédure. On va transmettre aux industriels. Mais là, a priori, on n'anticipe pas de commentaires majeurs parce que ça reste en phase. De toute façon, on n'est pas revenu sur des libellés, ils sont modulés. Les industriels vont être informés. Dès lors que les libellés seront stabilisés, on fera une communication aux prescripteurs, consécutive à la communication qu'on leur a déjà faite en février pour les alerter sur le niveau de risque et qui leur précisera la révision de l'AMM de la nitrofurantoïne.

M. VITTECOQ : La difficulté pour la MAP c'est : quel est le niveau de risque que représente la nitrofurantoïne par rapport au Bactrim ? Est-ce qu'on peut les comparer ? La réponse est non.

Finalement, on a pris ce qui est marqué dans l'indication du Bactrim pour le coller à celui-là. Une espèce d'équivalence. C'est la démarche en fait.

M. COHEN : Sachant que les souches BLSE sont généralement résistantes au Bactrim et sensibles à la nitrofurantoïne.

M. VITTECOQ : Mais, c'est la MAP qui l'expliquera.

M. COHEN : Exactement.

M. VITTECOQ : M. BAUMELOU, vous vouliez dire quelque chose ?

M. BAUMELOU : Non. Sur le fond, je suis tout à fait d'accord. Sur le plan de la communication, c'est un peu hypocrite. On voit les difficultés qu'on a à définir le rapport bénéfice / risque nous-mêmes ; qui en est capable ? Quel est le médecin généraliste qui, devant une cystite (une infection aussi courante que l'angine) est capable dans le panel... Déjà, il faut qu'il connaisse le panel d'antibiotiques utilisables dans les cystites, après, qu'il y définisse un meilleur rapport bénéfice / risque dans la cystite qu'il a devant lui. C'est l'AFSSAPS qui ouvre un parapluie.

M. VITTECOQ : On a toujours dit que cette modification là devait s'accompagner d'un document. Effectivement, c'est la MAP, qui est vraiment nécessaire. J'en suis plus que convaincu. Le problème c'est d'arriver à trouver tous les mots pour pouvoir dire cela. On est dans un cadre réglementaire. C'est ce qu'on nous demande de faire. Après, effectivement, il y a le bon usage. M. GAUZIT.

M. GAUZIT : Je voudrais intervenir à ce sujet-là sur les MAP, d'où l'importance totale des MAP et de leur diffusion. Là, aujourd'hui, on est devant un vrai problème qui fait qu'on a trouvé un slogan avec M. COHEN : « Libérez les MAP ». C'est-à-dire que pour les MAP qui sont finies, qui ont été validées, aujourd'hui, trois ont été faites autour du GTA avec des médicaments qui ne sont que des génériques. On ne peut pas les publier parce qu'elles viennent de repartir à l'HAS (Haute Autorité de Santé) pour être reconstruites, repassées à la moulinette. Ce qui veut dire qu'il y en a pour plusieurs mois. Il y a des MAP qui ont été enlevées du site de l'AFSSAPS comme celle pour l'infection urinaire. Il ne se passe pas une journée sans que je reçoive deux ou trois coups de téléphone, ou mails me disant : « On en est où de la MAP ? Il faut la remettre. On est obligé d'essayer de la trouver ailleurs, sur d'autres sites ». Les gens sont en train de refaire des guidelines. D'un côté, on leur demande de faire des guidelines ; de l'autre, on leur dit : « Oui, mais les MAP, on ne peut pas vous les mettre à disposition ». Les textes sont écrits, sait-on ce qu'il faut y mettre ?

M. VITTECOQ : M. GAUZIT, on ne peut pas tout faire en un jour.

M. GAUZIT : Non, attends ! Cela est super important.

M. VITTECOQ : Le fait de retirer la MAP du site de l'AFSSAPS a été décidé en commission d'AMM.

M. GAUZIT : D'accord.

M. VITTECOQ : Au moment où cela s'est passé, on ne pouvait pas laisser sur le site de l'agence quelque chose qui était aussi paradoxal...

M. GAUZIT : N'interviens pas sur une partie de mon discours. On l'a enlevé, c'est fini. Mais là, il faut libérer ces MAP. On en a besoin. Il y en a une deuxième qui est super importante, qui est finie et qui propose des changements fondamentaux : tout ce qui est infections ORL et infections aériennes des voies supérieures. Elle est fondamentale. Pour la première fois, il y a une MAP où on peut dire : « Il faut utiliser de l'amoxicilline et pas autre chose ». En termes de politique, c'est de l'antibiothérapie. En termes de nouveau plan, c'est quelque chose de super important. Ces MAP, on en a besoin.

Aujourd'hui dans ces MAP, il y a une discussion qui est en train de se faire au sein de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française). Elle affirme vouloir les reprendre, les signer et les mettre sur son site. Le président de la SPILF est d'accord. M. COHEN est d'accord au titre des pédiatres infectiologues. C'est un peu dommage. C'est-à-dire qu'aujourd'hui, on est dans une situation où les sociétés savantes vont contrôler elles-mêmes leurs conflits d'intérêts. Les sociétés savantes vont mettre sur leurs sites des recommandations qui auraient pu être validées par l'AFSSAPS. C'est tout ce que je veux dire, mais cela est un vrai problème.

M. VITTECOQ : C'est un vrai problème, je suis complètement d'accord.

M. GAUZIT : C'est dommage que M. MARANINCHI ne soit pas là parce que j'aurais voulu qu'il entende cela.

M. VITTECOQ : Il est déjà au courant.

M. BOUR : Je voulais prendre la casquette de pharmacologie. Il y a des modifications importantes du 4.1 et du 4.4 dans le but de réduire, à bon escient, la prescription du produit. Est-ce que vous avez prévu comme dans un PGR (Plan de Gestion des Risques) de faire des mesures d'impact sur la prescription ? Si vous ne faites pas de mesures d'impacts, cela ne sert pas à grand-chose.

M. COHEN : Oui, les deux choses sont liées. Effectivement, si on voit le libellé d'AMM tel qu'il est là, pour le moins, il est jésuite. D'accord ? Bon.

Maintenant, dans les MAP qui sont prévues et qui ne sont pas libérées, qu'est-ce qui est dit ? Il est dit : dans les cystites, on ne ferait presque pas de Furadoïne en première intention. Dans la cystite, le premier

médicament prescrit est la fosfomycine. D'accord ? Cela ne représente qu'une alternative parmi les autres. D'où son explication.

Dans les cystites compliquées et aiguës, elle n'a quasiment pas sa place. Dans les cystites compliquées, là encore, elle vient en quatrième position. C'est pour pouvoir permettre de dire que de temps en temps, ce n'est pas l'AMM qui va guider la prescription d'antibiotiques. Cela n'aura pas plus d'effet que ce que vous venez de dire sur les prescriptions. Ceci ne peut se concevoir que dans la place de ces molécules, en même temps que la MAP pour justement dire que de leur rapport bénéfique / risque dans la cystite toute venante : cette molécule n'a pas sa place en première intention. Dans la cystite compliquée, elle n'a sa place qu'en troisième ou quatrième alternative.

Chez la femme enceinte, ce n'est que chez les sujets allergiques à l'Oroken (Céfixime)... ce n'est pas chez 1 ou 2 ou 3% de la population, que vient se placer cette molécule-là. C'est pour pouvoir dire le rapport bénéfique / risque, dans toutes ces situations-là. On ne laisse pas tout à fait le médecin dans sa grande solitude, pour dire : « je vais prescrire ou je ne vais pas prescrire ». Cela s'inscrit dans le cadre d'une hiérarchie thérapeutique où elle ne vient qu'en xième position.

Après, on a beau faire tout cela, s'il n'y a pas de mesure d'impact derrière ces recommandations sur la prescription, là encore, cela ne servira à pas grand-chose. On est bien d'accord.

M. BAUMELOU : Pour expliquer au médecin, si j'ai bien compris ton raisonnement, c'est de dire :

- Premièrement : après ECBU (Examen CytoBactériologique des Urines) ;
- Deuxièmement : sur germes sensibles ;
- Troisièmement : en dernière intention.

Je comprends cela. Rapport bénéfique / risque des anti-infectieux urinaires, je ne comprends pas. Tu vois ce que je veux dire ?

M. VITTECOQ : C'est l'objectif d'une MAP de l'expliquer.

Evaluateur de l'Afssaps : Deux précisions. D'une part, bien entendu, on s'engage à faire le maximum pour que les mises au point qui ont été réalisées soient mises en ligne le plus rapidement possible. On est tout à fait conscient de l'importance d'accompagner les modifications d'AMM de ces mises au point (les modifications d'AMM ne suffisant pas en elles-mêmes).

D'autre part, pour ce qui concerne le suivi des prescriptions, il avait déjà été demandé par la commission nationale de pharmacovigilance, d'une part, une surveillance des effets indésirables au bout d'un an pour suivre le profil de sécurité du produit et, d'autre part, une étude d'utilisation. Bien sûr, elle sera réalisée et on fera un point à ce sujet dans un an.

M. VITTECOQ : Sur ces mesures d'impact-là, on est sur un modèle qui est très spécifique parce que ce n'est pas simplement regarder le profil de risque. Le problème, c'est l'impact écologique. C'est surtout cela et c'est des années et des années après. J'ai bien vu les discussions au sein du GTA. L'impact de cela et toute la difficulté que je perçois en tant qu'infectiologue, c'est que cette molécule a un intérêt sur le plan écologique.

D'ailleurs, puisqu'on est filmé, donc, c'est de la pédagogie qu'il faut qu'on fasse. On est sur un problème de risque individuel et de bénéfice collectif qui est très spécifique. Il faut, bien entendu, qu'il n'y ait pas la moindre hépatite fulminante. Mais au tarif où les BLSE augmentent (10% des colibacilles en communautaire à l'heure actuelle), il est important de savoir si cette mesure-là va entraîner 20%, 30%. D'ailleurs, s'il y a 20%, quelle sera la place de la décision d'aujourd'hui là-dedans ? C'est un truc diabolique en fait. C'est une évaluation du court terme et du long terme.

M. COHEN : ... Clairement, il ne sera pas celui dans trois ans. Si on se retrouve avec 30 ou 40% de BLSE dans les colis responsables d'infection urinaire, le rapport bénéfique / risque de celui-là va augmenter sérieusement.

M. GAUZIT : C'est le cas de l'ensemble des antibiotiques. Je vous rappelle le dossier Tigecycline, il y a quelques années, où il avait été écrit : ce n'était utilisable qu'en cas d'impasse thérapeutique avec une balance bénéfique / risque qui n'était vraiment pas bonne. Aujourd'hui, la balance bénéfique / risque de la Tigecycline, avec l'évolution des résistances, est vraiment à géométrie variable. Elle est en train de devenir plutôt bénéfique que risque, entre autres, dans les infections intra-abdominales. C'est de façon claire, à cause de l'évolution des résistances. C'est vraiment des trucs à géométrie variable, en antibiothérapie, les balances bénéfique / risque.

M. LECHAT : Dans le cadre du futur appel d'offre de l'agence pour soutenir financièrement des projets de recherche à visée de santé publique. Je vous invite à réfléchir là-dessus. Cela peut être un programme de recherche, justement, de mesures d'impact. Suivre la consommation, c'est très bien mais cela ne suffira pas. Cela ne doit pas être assez fin pour savoir effectivement... Cela peut être un programme de recherche, même sur plusieurs années. L'agence met des financements. Justement, c'est le cas typique de la surveillance et du bénéfice / risque. Donc allez-y.

M. GAUZIT : Je vous réponds M. LECHAT. C'est sans doute quelque chose que peut faire aujourd'hui le réseau de Robert en pédiatrie et l'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques). Pourquoi les réseaux de Robert et l'ONERBA ? C'est que par rapport au centre national de référence de la résistance germes par germes, ce sont les seuls réseaux qui ont des dénominateurs. Ce sont les seuls réseaux qui ont des vraies données validées et qui ne travaillent pas sur des souches qui sont déjà triées. Ce sont les seuls réseaux qui sont le vrai reflet de la résistance.

Le problème derrière, c'est : à la fois le réseau de Robert et à la fois l'ONERBA sont des associations qui n'ont pas un rond. Il faut se battre. Alors que par exemple, le compte rendu d'activité de l'ONERBA (celui qui est envoyé par la France à l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)) qui est l'état de la résistance à la France est financé difficilement tous les ans par l'argent qui est donné par l'AFSSAPS. Ce n'est pas possible de tourner si on n'a pas d'argent.

M. LECHAT : Justement, les appels d'offre, c'est fait pour cela.

M. GAUZIT : Ce n'est pas tombé dans l'oreille d'un sourd.

M. VITTECOQ : Bref, revenons quand même, malgré tout - et je vous incite M. GAUZIT - à ce qu'on reste dans ce qu'on nous demande là, c'est-à-dire faire du réglementaire. Il y a un plan antibiotique qui existe en France. C'est toute la difficulté. Il y a toujours un réglementaire. On fait du bénéfice / risque. Je suis désolé M. BAUMELOU, c'est cela qu'on propose. Il faut qu'on statue là-dessus.

Si on prend à la porte d'entrée plan antibiotique, écologie des résistances, la décision qu'on prend aujourd'hui n'est pas une bonne décision. Mais on est dans notre fenêtre de responsabilité. La médecine et les médicaments, c'est compliqué. Il faut l'expliquer à tout le monde d'ailleurs.

Donc, revenons sur le vote. Il faut qu'on tranche aujourd'hui. La décision la plus importante : est-ce que la phrase, finalement, « lorsqu'aucun autre antibiotique apportant un meilleur rapport bénéfice / risque » vous va sur le fond ? A vrai dire, elle n'est pas innovante. C'est ce qui est marqué pour le Bactrim.

M. COHEN : ... Chaque antibiotique a des recommandations officielles et elles sont chargées d'évoluer en fonction, justement, de cette évolution de résistance qui est un des points de la balance bénéfice / risque.

M. VITTECOQ : Après, l'autre point mais c'est marqué en bas.

M. COHEN : C'est cela. Je suis d'accord avec l'idée de marquer cela. Le type se retrouve devant son malade avec ce truc. C'est impossible.

M. VITTECOQ : L'autre point c'était dans la section mise en garde, c'est supprimer le « à titre exceptionnel ». Est-ce que cela interpelle ? Est-ce qu'elle pose un problème ou pas ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est, justement, pour prendre en compte l'aspect écologique et la réalité clinique.

M. COHEN : Je peux rajouter un point. Il apparaît clairement, par exemple, au plan antibiotique où il y avait la réunion le 28, que le problème c'est de faire des recommandations, qu'elles tiennent à peu près la route sur le plan écologique, mais qu'elles arrivent à toucher les médecins. Là, on est à des années lumières pour avoir le moindre impact, qu'elles arrivent à toucher les médecins. Pas ceux qui viennent régulièrement aux EPU, qui, chacun sait, représentent au mieux 10 à 15%, mais tous les autres.

M. VITTECOQ : ... Vous êtes d'accord ? On peut entériner cela, il n'y a pas d'opposition ? Visiblement.

Dernier point - j'insiste - c'est la notice. Il va y avoir une automédication. Les gens ont des boîtes et on sait ce que c'est dans la cystite récidivante des jeunes femmes. On l'a connu depuis l'histoire du Rufol. Il y a plein de personnes qui vont reprendre et reprendre. Comme il y a un problème immuno-allergique, c'est à prendre en compte. Donc, est-ce que ce qui est marqué dans la notice est suffisamment clair vis-à-vis... à mon avis, oui.

Evaluateur de l'Afssaps : Cela avait été revu avec la pharmacovigilance. M. RICHE pour vraiment alerter sur le niveau de risque. On l'avait présenté avec l'ensemble des modifications en 4.1.

M. VITTECOQ : Alors, dernier point. Là, on est en France, bien entendu, mais au niveau de l'Europe, comment cela se passe ?

Evaluateur de l'Afssaps : Peut-être que Evelyne pourra en parler. On avait informé, en tout cas, les Etats européens de notre démarche de réévaluation du bénéfice / risque. Cela a été fait. Ils ont été éclairés sur notre démarche.

Evaluateur de l'Afssaps : On a envoyé une NUI (Non Urgent Information) comme on fait d'habitude pour ce type de processus. Une information non urgente qui est envoyée, qui touche chacun des Etats membres individuellement et l'Agence européenne du médicament.

M. GAUZIT : C'est d'ailleurs toute la difficulté de la MAP aujourd'hui. Les recommandations (à la fois américaine et à la fois européenne) du début de l'année 2011 sont : mettre en première ligne la nitrofurantoïne dans le traitement des cystites. C'est en première ligne, c'est le truc qui est recommandé avant la fosfomycine. Aujourd'hui, il y a un vrai décalage entre ce que la France va faire en termes de MAP et avec tout ce qu'on a écrit là, avec tout ce qui se passe dans le reste de l'Europe et pour l'IDSA (Infectious Diseases Society of America).

M. LECHAT : Pour compléter et pour être bien transparent. On a envoyé cette information aux Etats membres et l'Agence européenne est au courant.

Compte tenu de la complexité du débat qu'on a eu entre nous et de ce que vous venez de dire de l'hétérogénéité des recommandations européennes, pour l'instant, on espère en rester là pour ne pas avoir à déclencher un arbitrage européen. Mais il n'est pas impossible que, dans les mois qui viennent, la Commission Européenne ne se saisisse du problème et dise : « pour l'instant, on n'a volontairement pas voulu aller plus loin mais il n'est pas exclu que dans les mois qui viennent, le problème soit soulevé ». On espère que non parce que là, il va être difficile de trouver une harmonisation européenne.

M. COHEN : Pourquoi ne pas aller plus loin, en fait ?

M. LECHAT : Parce que là, ce sont les procédures nationales, pour la plupart. Vous n'avez pas un seul pays rapporteur. Tous les pays sont concernés. Pour l'instant, on a résolu le problème au niveau français. Maintenant, pour faire le travail, en fait, c'est une question de charge de travail, tout simplement. Je ne dis pas que cela ne nous intéresse pas, que ce n'est pas important, mais au point de vue charge de travail, on est absolument pour l'instant pas capable de lancer un énième referral.

M. COHEN : ... peuvent lire la littérature internationale. Quand vous voyez février 2011, recommandation européenne du traitement de la cystite, le premier traitement, c'est la nitrofurantoïne. Bien expliquer que cela cause une émergence des BLSE en Europe ; que nous, en France, on dit, grosso modo, pas de nitrofurantoïne, en disant que c'est la meilleure. C'est des hiatus qu'on ne peut pas accepter. Je suis d'accord que cela peut être du travail. Mais ou on pense ce qu'on dit, et le travail fait par la pharmaco, à ce moment-là, c'est de convaincre les autres ou on ne pense pas ce qu'on dit et on a tort. On a tort mais on ne peut pas ne pas défendre ce dossier du risque de la nitrofurantoïne en Europe.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste une précision. Bien entendu, la charge de travail sera importante mais si on devait porter ce dossier, on le ferait bien évidemment. Je pense qu'il ne faut pas confondre deux approches qui sont :

- d'une part, la modification de l'AMM sur laquelle on est en train de réfléchir aujourd'hui et la difficulté qu'on aurait à porter cette modification au niveau européen ;
- d'autre part, le parallèle qu'il y a entre la mise au point (en train d'être faite) qui concerne les recommandations de bonnes pratiques en matière de cystite et les recommandations actuellement éditées au niveau européen qui, effectivement, posent un problème par rapport à cela.

Mais vu l'hétérogénéité actuelle des libellés de la nitrofurantoïne dans les pays de l'Union Européenne, on serait très en difficulté pour les faire évoluer. Il faut bien faire la distinction entre les modifications réglementaires et les recommandations, d'autre part. Je pense qu'on est plus en difficulté vis-à-vis des recommandations qui sont éditées actuellement au niveau européen que vis-à-vis du libellé qui s'inscrit dans les autres pays de l'Union Européenne.

Le risque est au niveau des effets indésirables. On en a averti l'ensemble des Etats membres. Mais le risque est également écologique. Et là, ce sont les recommandations qu'il faut faire évoluer.

M. VITTECOQ : M. COHEN et puis après, on va arrêter.

M. COHEN : Néanmoins, comme vous le disiez, pour terminer, les recommandations européennes, le risque est largement sous-évalué par rapport à ce qui a été présenté ici.

M. VITTECOQ : ... En tout cas, ce que je recommanderais, c'est d'attendre un tout petit peu, prendre un petit peu de temps pour voir comment les choses s'équilibrent. Ce, d'autant qu'il y a un autre dossier qui va

venir qui est la fosfomycine trométamol pour lequel il est marqué dans un certain RCP de l'autre côté de l'Atlantique que cela peut donner un état de choc.

Ce qui fait, d'ailleurs, que dans les trois traitements de la cystite, fosfomycine trométamol, nitrofurantoïne et Bactrim, on n'est pas à l'aise. C'est pour cela que c'est assez difficile, quoiqu'on en dise, de faire une MAP et au jour d'aujourd'hui, de sortir un document. Donc, attendons d'aller au bout des dossiers. En plus, la fosfomycine était revue, était sur le chemin de la pharmacovigilance. On va y revenir de toute façon à un moment ou à un autre.

C'est vrai que les recommandations sont difficiles. Je le vois pour les étudiants. Aujourd'hui, ils regardent sur internet. Ils vont regarder les américaines d'abord et avant tout, de temps en temps les européennes et parfois les françaises. Au bout d'un moment, quand on fait un cours sur ce sujet-là et sur plein d'autres sujets, il faut expliquer, dans un contexte de mondialisation, comment les choses ne sont pas exactement partout pareilles.

M. BAUMELOU : Tu n'es pas sans savoir que M. CAULIN édite annuellement avec le Vidal un Vidal Recos. Si on prend infection urinaire, par exemple, dans l'état actuel de la réflexion européenne, ce travail est infaisable. On ne peut apprendre aux gens, on ne peut faire passer un message dans l'état actuel de la situation. La situation est celle-là en France et dans d'autres pays européens. Il n'y a pas une énorme différence sur le plan épidémiologique. Il y a une très forte différence en termes d'évaluation du risque et des politiques de santé. C'est un message difficile à faire passer.

M. VITTECOQ : C'est pour cela que la responsabilité qu'on nous demande c'est du réglementaire. C'est donc une information des docteurs sur ce risque immuno-allergique et des patients, d'ailleurs, qui le voient dans la notice. Après, il va y avoir un équilibre à trouver.

On est tous d'accord sur nitrofurantoïne ? Normalement, c'est la dernière fois qu'on le voit, sauf si, bien entendu, il y a des rebondissements européens.

- **Médicaments anti-infectieux.**

M. VITTECOQ : Qu'est-ce qu'on fait après ? C'est Pylera.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est la réintroduction du sel de bismuth en France pour le traitement, l'éradication d'*Helicobacter pylori*. C'était une procédure européenne. Une opinion a été donnée en juillet. Là, on est dans la phase de discussion sur les conditions de prescription et de délivrance. On avait considéré que l'avis de la commission d'AMM était attendu pour les conditions de prescription et de délivrance mais qu'il était important de faire une présentation plus globale sur le bénéfice et le risque. Ce sera en binôme avec M. DE KORWIN et M. COHEN sur les aspects épidémiologiques.

M. DE KORWIN : Bonjour. Evidemment, on a surveillé avec un intérêt particulier ce nouveau traitement de l'infection d'*Helicobacter pylori*. On l'a fait en binôme avec le GTNHG et le GTA, avec encore des réunions toutes récentes. Il s'agit d'une procédure décentralisée dont le pays référent est l'Allemagne et un des destinataires, la France. Cette association Pylera est une association de choses très différentes. Il y a un sous-citrate de bismuth potassique et deux antibiotiques qu'on connaît très bien : le métronizadole et chlorhydrate de tétracycline avec la particularité - sur laquelle M. COHEN pourrait revenir tout à l'heure - que la tétracycline telle quelle n'est plus commercialisée en France. Elle n'est pas disponible, actuellement, en France.

Cette association qui s'appelle Pylera est dans une seule gélule mais il faut la prendre quatre fois par jour à raison de trois gélules à chaque prise pour atteindre les quantités nécessaires. Cette répartition a fait l'objet d'évaluations diverses. Elle est liée à un mode d'action du bismuth qui est une action topique et qu'il faut donc répéter pendant toute la journée.

M. VITTECOQ : Juste une question. Le sous-citrate de bismuth potassique, c'est quoi par rapport à l'ancien bismuth qui avait fait des vagues ?

M. DE KORWIN : On peut en parler tout de suite mais on reverra cela tout à l'heure par rapport à la toxicité. J'en redirai un petit mot tout à l'heure. Effectivement, il est important de préciser qu'il y a différents sels de bismuth et de voir si ce sel correspond aux sels pour lesquels on avait eu des encéphalopathies. En fait, il est différent à plus d'un niveau.

Déjà, ce traitement comporte trois médicaments (dont deux antibiotiques) dans une seule gélule, mais il faut l'associer pendant la durée de traitement de dix jours avec un IPP (Inhibiteur de la Pompe à Proton) : l'oméprazole. Dans l'AMM, l'oméprazole est sollicité car il a été le seul utilisé à la fois pour les études de pharmacocinétique - on y reviendra - et également pour les études d'efficacité et de tolérance.

Moyennant cette association (qui est une quadrithérapie anti-Helicobacter), Pylera a obtenu une AMM sur des bases de données d'efficacité et de sécurité. On les reverra dans l'indication très précise qui est le traitement et la prévention des ulcères gastro-duodénaux chez des patients qui ont soit un ulcère actif (donc trouvé en endoscopie), soit un antécédent d'ulcère associé à H-pylori. C'est limité à la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

Ce traitement de dix jours est déjà utilisé depuis très longtemps en Europe, pas sous forme de Pylera (c'est une AMM européenne) mais sous forme de ce qu'on appelle « la quadrithérapie » avec différents sels de bismuth (essentiellement le sous-citrate colloïdal de bismuth), recommandés par les sociétés européennes ad hoc de gastro-entérologie et d'infectiologie et aussi les experts d'Helicobacter et utilisé depuis une vingtaine d'années. Ce n'est pas nouveau. Ce qui est nouveau, c'est la combinaison de ces trois médicaments dans une même gélule.

C'est évident, il faut aborder le contexte particulier de la France. Vous savez qu'il y a eu une restriction progressive des AMM et de la commercialisation du bismuth, uniquement en France, suite à l'épidémie d'encéphalopathie, de troubles neurologiques graves dans les années 70. Le premier cas avait été déclaré par les Australiens. Il y a eu un peu plus d'un millier de cas dans le monde rattachés à la prise de bismuth et sur ces milliers de cas, 945 en France. Donc, c'est un problème franco-français. On peut revenir après sur les caractéristiques qui font qu'on l'a plutôt observé en France. Quoi qu'il en soit, il y a eu 72 décès. C'est une pathologie grave, assez caractéristique. Les sels de bismuth sont passés en liste 1 en 1975, limitation à une prescription de moins de quinze jours non renouvelable en 1977 et finalement, en 1993, un retrait de toutes les AMM du bismuth.

Pour l'historique, à une époque, le bismuth faisait son retour dans la maladie ulcéreuse duodénale avec des AMM étrangères pour un produit voisin (le sous-citrate dans le De-Nol). Au même moment, d'ailleurs, on avait l'émergence de l'infection à Helicobacter, sa responsabilité dans l'ulcère et la confirmation d'une efficacité d'association bismuth antibiotique dans le traitement d'éradication. On a une situation paradoxale française à partir de cette période. Jusqu'à présent, ce traitement de bismuth plus antibiotique avec ou sans IPP était recommandé dans le reste de l'Europe et outre-Atlantique pour le traitement de l'infection à Helicobacter.

Evidemment, si le bismuth revient en France, on peut s'inquiéter d'avoir des effets secondaires équivalents mais il y a un certain nombre de différences majeures qui sont indiquées sur la diapositive. D'abord, vous avez une très faible quantité de bismuth. Vous avez 1 680 mg/jour alors que dans les cas d'encéphalopathie et dans la prescription française des années 70, on avait jusqu'à 5 à 20 g/jour de sel de bismuth, d'ailleurs, beaucoup plus insoluble que le sous-citrate de potassique de bismuth concerné dans Pylera. D'autre part, le traitement est de dix jours alors que dans les cas d'encéphalopathie, on avait des durées de traitement au minimum de quatre semaines jusqu'à 30 ans. Donc, on avait des prescriptions, des mésusages, finalement, dans des troubles (la dyspepsie ou la colopathie fonctionnelle) très divers. C'est un sel qui est un peu moins soluble. On a surtout les données de sécurité d'emploi non seulement du Pylera qui est commercialisé depuis mai 2007 aux Etats-Unis mais également d'un sel très voisin, le sous-citrate colloïdal de bismuth (De-Nol) qui est commercialisé aux Etats-Unis depuis 1993, utilisé dans beaucoup de pays européens. On a un recul aux Etats-Unis de 80 000 patients exposés sans qu'il n'y ait eu de déclaration d'effets neurologiques graves. Il y a un certain nombre d'effets secondaires mais pas les effets que l'on peut craindre.

Pour vous rappeler qu'en lien avec le GTA, on avait fait des propositions de recommandation de prise en charge thérapeutique de l'infection à l'AFSSAPS en 2005, également en 2007 dans la brochure sur les antiulcéreux. Ce qui était recommandé et ce qui l'est toujours, finalement, qui pose problème c'est que dans un premier temps, en première ligne, de façon probabiliste, on recommande une trithérapie clarithromycine – amoxicilline – IPP. En cas d'allergie à l'amoxicilline ou d'impossibilité, on remplace cela par du métronidazole ou un imidazolé et on traite pendant sept jours. En général, les échecs de première ligne sont dus à une résistance à la clarithromycine. Le traitement de deuxième ligne, c'est enlever la clarithromycine, la remplacer par l'imidazolé pendant quatorze jours. Cela a été validé dans une étude française. Enfin, en troisième ligne, on voit apparaître deux autres antibiotiques, une quinolone, la lévofloxacine et la rifabutine (d'utilisation moins fréquente) pendant dix jours.

Or, le problème, c'est que depuis cette époque, de nombreux travaux - en particulier ceux que je vais vous montrer avec le Pylera - ont montré qu'il n'y a plus que 70% de succès de cette trithérapie. Tous les experts internationaux sont d'accord pour dire qu'un traitement qui a moins de 80% d'efficacité ne devrait plus être utilisé de façon probabiliste et utilisé après avoir vérifié la sensibilité à la clarithromycine sachant qu'il n'y a pas de résistance à l'amoxicilline. Cela pose un énorme problème. Il est donc nécessaire de réviser ces recommandations. Cette stratégie Pylera – IPP entre dans la possibilité de traitement alternatif. Elle est également très importante. Elle répond à un besoin de santé publique.

Je laisse M. COHEN commenter sur les résistances.

M. COHEN : Pour insister sur ce que tu as dit. La tétracycline qui est active, là, n'est plus disponible en France alors qu'il y a très peu de résistances aux tétracyclines ; ni la doxi, ni l'amino sont actifs. Donc, de ce côté-là, on avait une impasse. Le taux de résistance à la tétracycline est extraordinairement faible. Il est de l'ordre de 2 ou 3% pour l'instant, même après. Le métronidazole, le pourcentage de résistance est plus élevé. On est à 30 à 40% de souches résistantes. Il n'y a pas de relation directe entre la résistance au métronidazole et l'échec de traitement alors qu'il y a une relation directe entre la résistance à la clarithromycine et la survenue d'échec. On est moins inquiet sur cela. Je pense que tu vas le présenter après. Pendant très longtemps, en antibiothérapie, on s'est dit qu'on est fatigué des études de non-infériorité et là, pour une fois et c'est la deuxième fois en deux ans qu'on voit une étude de supériorité. On a des études de supériorité avec cette molécule-là.

Evaluateur de l'Afssaps : Plus précisément, c'était une étude de non-infériorité qui a testé également la supériorité et qui a conclu à la supériorité.

M. DE KORWIN : En complément à ce que disait M. COHEN. L'intérêt de cette association, c'est qu'elle fait apparaître un antibiotique qu'on n'utilisait plus, la tétracycline, pour laquelle il y a un taux de résistance extrêmement faible. C'est très intéressant dans la pharmacopée de pouvoir disposer à nouveau de cet antibiotique. M. COHEN aurait pu commenter parce que le GTA a fait une enquête. En fait, les autres tétracyclines sont peu utilisables pour diverses raisons et en particulier parce qu'elles sont peu efficaces ou moins efficaces, notamment la doxycycline. Donc en fait, on n'a pas d'alternative.

On a une raison de plus de considérer cette association comme intéressante. A propos de cette étude, vous avez eu trois études d'efficacité et celle-ci est l'étude pivot. Elle est européenne. C'est une phase III multicentrique randomisée en groupe parallèle. Elle était donc de non-infériorité. On a finalement conclu à la supériorité de Pylera par rapport au traitement de référence qui était une association clarithromycine – amoxicilline – oméprazole. Vous voyez que la durée de traitement n'est pas la même. Là, ils ont testé les dix jours. Pourquoi dix jours avec le Pylera, parce qu'on sait qu'il faut traiter plus de sept jours avec le bismuth pour avoir une bonne efficacité. Donc ils ont pris dix jours au lieu de quatorze jours. Et ils ont pris comme repère, bien sûr, ce qui est recommandé actuellement, c'est-à-dire une trithérapie de sept jours. Tout cela est conforme, finalement, à la pratique.

Il y avait 39 centres en Allemagne et en Pologne et il y en avait huit en France. La majorité des patients inclus étaient en Allemagne ou en Pologne. Vous en avez les résultats. Je vais d'abord m'intéresser - ce n'est pas l'usage - au Per Protocol et vous voyez qu'il y a une différence extrêmement importante de 93% pour Pylera – oméprazole versus 69% pour OAC (Oméprazole – Amoxicilline – Clarithromycine). Une différence très significative entre l'intervalle de confiance, entre 15 et 35% et on a bien sûr le chiffre OAC attendu. C'est cela qui est intéressant. On est à 70% et même un peu en dessous.

Pourquoi y a-t-il une telle différence avec l'ITT (Intention To Treat) ? Vous voyez que l'ITT frôle les 80% avec Pylera, c'est à 55 avec l'OAC. D'une part, on a la différence entre les deux bras qui persiste. Et pourquoi on a une ITT beaucoup plus basse ? C'est qu'en fait, dans le protocole, 30 patients du groupe Pylera, 40 du groupe OAC n'ont pas eu le test respiratoire. Comme les données manquantes étaient considérées comme des échecs, on a une diminution des échecs dans les deux groupes. En fait, quand il y a eu - c'est dans le dossier d'AMM - une reprise des cas observés, on a exactement la même différence qu'avec le Per-protocol. Cela ne met pas en doute la qualité de l'étude et tous les experts ont considéré qu'elle était démonstrative.

Les données de sécurité qui vous intéressent comptent, à peu près, au total, dans le cadre des études pour mise sur le marché du produit en Europe, 540 patients exposés au produit dans les essais contrôlés et aussi dans les études de pharmacocinétique. Les effets secondaires sont principalement d'ordre digestif avec - c'est classique - des selles noires, des nausées, de la diarrhée. Il y a quelques effets, peut-être, d'ordre neurologique avec des céphalées et des vertiges mais il n'y a aucun cas neurologique précis. D'ailleurs pas plus dans les autres études qui ont été faites à l'étranger qui nous ferait penser qu'il y a un risque neurotoxique.

Donc, il n'y a absolument pas d'alerte. Il n'y a pas d'alerte aux Etats-Unis. Néanmoins, compte tenu de la situation française - les européens en étaient tout à fait convaincus - nous avons demandé qu'il y ait une étude post-marketing extrêmement solide avec un plan de gestion du risque particulier pour la France et qui sera mis en place. On a discuté jusqu'au mois dernier des modalités de ces études que je vais vous décrire maintenant.

Vous avez une opinion favorable en juillet 2011 et dans le PGR, il y a trois types d'études. D'abord, une étude d'utilisation en France destinée à vérifier que le produit est utilisé suivant les indications. C'est une

étude - dont on a revu le protocole - de pratique en situation réelle sur une base sécurité sociale probablement le SNIIRAM (Système National d'Informations Inter Régimes de l'Assurance Maladie).

Il y a aussi une étude de surveillance *in vitro* de la résistance bactérienne. Evidemment, on aimerait savoir :

- s'il y a une modification de l'écologie bactérienne,
- s'il y a une émergence des résistances à la tétracycline, et
- s'il y a une modification de la résistance à la clarithromycine.

Donc, cette étude est faite sur un certain nombre de souches prélevées systématiquement dans la pratique gastro-entérologique et testées au niveau du centre de référence Helicobacter de Francis MEGRAUD à Bordeaux.

Puis, il y a une étude de pharmacocinétique du bismuth pour caractériser le profil cinétique. Cette étude menée chez 200 patients a aussi pour but :

- de repérer s'il y a des effets secondaires neurologiques avec un questionnaire très précis,
- de comparer, confronter les éventuels effets secondaires au dosage du produit bien entendu pour essayer de rétablir une relation de cause à effet.

Il y a une surveillance renforcée sur le plan de la pharmacovigilance avec un formulaire spécifique de recueil d'effets indésirables. Il y a un suivi national au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance). Tout cela nous paraît assez solide, a été validé par les groupes d'experts ad hoc. Mais nous voudrions vous demander de statuer sur un certain nombre de positions concernant la restriction ou non de prescription de ce traitement.

Il y a des données cliniques d'efficacité et de sécurité qui sont tout à fait convaincantes. Il y a un PGR destiné à évaluer, bien sûr, tout cela en pratique réelle dès la mise sur le marché. Nous avons tenu compte entre le GTA et le GTNHG des pratiques de traitement d'éradication d'Helicobacter.

Il nous a semblé qu'il n'était pas logique de restreindre cette prescription aux hospitaliers ou aux spécialistes. En fait, le gastroentérologue fait un diagnostic d'ulcère, reçoit le diagnostic d'infection à Helicobacter quelques jours plus tard parce qu'il fait des biopsies. Il les transmet au généraliste qui prescrit dans 95% des cas. Donc, s'il ne le prescrivait plus, il faudrait que le gastroentérologue revoie le patient. Tout cela est un peu compliqué dans le parcours du patient. Il ne nous a pas paru utile de restreindre cela au gastroentérologue.

D'autre part, en France, on a de nombreuses études faites par la société nationale française de gastroentérologie notamment ou des groupes de généralistes. Ces études montrent que les généralistes français sont sérieux, qu'ils ne prescrivent pas sans avoir la confirmation d'une infection et qu'en règle générale, ils prescrivent un traitement d'éradication quand il y a une pathologie dûment rattachée à l'Helicobacter donc un ulcère.

Mais, bien sûr, cela peut éventuellement arriver.

Donc, nous vous proposons une prescription sans restriction des conditions de prescription et de délivrance. Nous sommes d'accord entre infectiologues et gastroentérologues.

M. VITTECOQ : Commentaire ?

M. MARZIN : Dans le PGR, vous envisagez une cinétique du bismuth. Si je me souviens bien, l'imputation des effets neurologiques n'était pas due au bismuth lui-même, mais à un de ses métabolites bactériens, le triméthylbismuth. Est-ce que vous envisagez de doser le triméthylbismuth dans l'étude de cinétique ?

M. DE KORWIN : Non.

Evaluateur de l'Afssaps : Sur les protocoles, on a reçu les laboratoires. Ils ont établi une valeur sur la résiduelle à 50 microgrammes. Pour les trois études faites récemment, on a fait des commentaires. Pour la valeur seuil pour déterminer la toxicité, il a été admis que ce n'était pas nécessairement très bien documenté. Il fallait bien établir un niveau pour suivre l'effet cumulatif.

On est en train de finaliser ce protocole en pharmacocinétique parce qu'il y a plusieurs aspects. On voulait regarder ceux qui avaient par exemple, un cortège d'effets indésirables suggestifs d'atteintes neurologiques puisqu'on ne va pas rechercher encéphalopathie versus non-encéphalopathie. On espère ne pas en trouver. Finalement, on va voir les niveaux d'exposition chez les patients qui ont un cortège d'effets neurologiques qui pourrait être évocateur de toxicité bismuth. Les aspects bio-analytiques, donc de dosage, sont également à stabiliser.

M. ROUVEIX : Je trouve ce dossier extrêmement instructif sur l'évolution des mentalités plus que des connaissances. J'avais beaucoup participé aux retraits des bismuths, il y a quelques années. Cela ne nous rajeunit pas. Pour toutes les raisons qui ont été exposées - qu'on connaît tous - présentent un problème effectivement très franco-français et francophone. Il y a eu aussi des cas en Belgique, en Suisse. Ensuite, il y a une quinzaine d'années, le dossier De-Nol est arrivé. A l'époque c'était M. Jean-Michel ALEXANDRE dans les commissions. Ce dossier De-Nol avait fait l'objet d'études très approfondies que je retrouve, qui sont les mêmes. Tout y était cinétique, pharmacie, recherche de dérivés toxiques.

A l'époque, la réponse était ni et c'était non. Je trouve que le De-Nol avait un mérite fantastique vis-à-vis de celui-là. C'est qu'il était tout seul, pas associé à des antibiotiques. Ce n'était pas une trithérapie forcée avec tous les problèmes contingents que l'on a vu de résistance, qui vont peut-être faire que ce produit, dans trois, quatre, cinq ans, en raison de résistance, sera périmé. Au moins le De-Nol avait un intérêt. Il était tout seul. A l'époque, c'était ni et ça a été non.

Aujourd'hui, on va vers une AMM. C'est vraiment le produit qui sort par la porte et qui revient par la fenêtre avec des arguments qu'on a attendu, qui pour moi, ne sont absolument pas nouveaux. Le côté négatif, c'est qu'il y a une association avec des antibiotiques fixés. Donc, attention au premier cas de neuropathie en France. On va vraiment se tirer là, à nouveau dans le pied. C'est vraiment un problème majeur.

M. DE KORWIN : Deux réponses. D'abord dans les études de pharmacocinétique, on avait redemandé dans le cadre de la procédure, une nouvelle étude de pharmacocinétique dans les conditions de prescription pendant dix jours avec un dosage avant, pendant et à la fin du traitement. On a, en dehors du Tmax, aucun patient qui dépasse les 50 microgrammes par litre, soit la dose de seuil toxique. Il y a des taux circulants extrêmement faibles et pas de taux résiduels. Déjà, on est relativement peu inquiet concernant la relation entre l'éventuelle concentration du médicament dans l'organisme et les effets toxiques.

Deuxièmement, le commentaire sur le De-Nol, c'est qu'effectivement, il a eu une ATU dans certains ulcères résistants. Mais la différence fondamentale entre ce traitement et le De-Nol, c'est que le De-Nol (comme tous les anti-ulcéreux et en particulier, les antisécrétoires) n'a qu'un effet suspensif de la maladie ulcéreuse. Vous cicatrisez, vous arrêtez, l'ulcère revient. Ce traitement a pour but en one shot de débarrasser le patient de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. On sait très bien que si vous éradiquez Helicobacter, il y a moins de 5% de récurrence d'ulcère à un an, cinq ans et dix ans. Avec un traitement qui peut atteindre 90 à 95% du succès, vous débarrassez définitivement un patient de sa maladie ulcéreuse. C'est le progrès lié à Helicobacter et qui explique simplement que le bismuth, pas plus qu'aucun autre médicament en monothérapie, n'est capable d'éradiquer Helicobacter.

M. ROUVEIX : Je comprends très bien. Ce n'est pas du tout cela sur lequel je veux attirer l'attention.

Chacun sait, effectivement, qu'une trithérapie avec De-Nol marche. A l'époque, c'était aussi une trithérapie qu'on proposait mais qui n'était pas fixe. Ce n'était pas une combinaison à un produit fixe avec des antibiotiques fixes. Le discours n'a pas changé et les connaissances n'ont pas changé. Je ne vois pas ce qu'il y a de nouveau dans ce dossier, sauf qu'on a la proposition d'une trithérapie fixe. Le De-Nol, c'était 120 mg autant que je me souviens. Là, c'est 140 mg de sous-citrate de bismuth.

M. DE KORWIN : Vous avez-vous-même dit que...

M. ROUVEIX : Je ne vois pas du tout qu'est-ce qu'il y a de neuf dans ce dossier ?

M. DE KORWIN : ... La situation est franco-française liée à un usage particulier du bismuth. Le De-Nol, avec les deux antibiotiques, est utilisé depuis 1990 dans le monde entier pour éradiquer l'Helicobacter et aucun cas d'encéphalopathie décrit. Vous avez bien fait de corriger. Effectivement, si vous parlez de la monothérapie, évidemment en trithérapie que vous avez utilisé du De-Nol ou un autre sel de bismuth, vous avez une certaine efficacité. En trithérapie, elle est de 6 à 10% supérieure dans les méta-analyses qui ont été faites depuis des années.

La grande différence c'est que depuis 2009, on a l'expérience américaine. Les américains savent bien que nous avons eu des effets neurotoxiques. Ces effets ont été suivis aux Etats-Unis et n'ont pas été observés dans le cadre d'une prescription qui va être similaire en France, 20 ou 30 ans après, avec un changement considérable de l'utilisation du bismuth en France. On peut espérer que ce qui a produit des effets à un moment ne le produira plus maintenant puisque les comportements ont changé.

M. ROGER : Ce que je vais vous dire est un petit peu anecdotique mais c'est aussi un complément et une réponse à ce que M. ROUVEIX vient de dire. Il faut se rappeler qu'à la fin des années 80, De-Nol ou une autre spécialité proche a tenté sa chance pour revenir sur le marché en France. C'est passé en commission d'autorisation de mise sur le marché. M. DE KORWIN, vous avez été déjà dans le parti à cette époque, M. ROUVEIX peut-être bien aussi. Nous avons donné un avis favorable, dans des conditions extrêmement précises de prescription, au retour du bismuth sous la forme d'un nouveau sel - peut-être bien le citrate -

qui, du reste, n'a rien à voir avec le sous-nitrate utilisé dans les années 70, 75. Je le répète, la commission de l'AMM de l'époque avait donné un avis favorable au retour sur le marché de ce type de bismuth.

C'est parce que les événements d'encéphalopathie étaient encore trop frais que le directeur de la pharmacie et du médicament de l'époque - mon ami - n'a pas suivi la commission d'autorisation de mise sur le marché dans sa décision positive. Ce n'était politiquement pas correct vu la fraîcheur des événements. C'est un des rares exemples

Ceci montre que, déjà, à l'époque, nous n'avions pas, à la lumière du dossier qui était présenté, de crainte particulière sur des risques potentiels d'encéphalopathie. Depuis ce temps-là, des foules de gens aux Etats-Unis et autres ont été traités par le De-Nol. Je crois que le bismuth est sous forme OTC (Over The Counter) aux Etats-Unis. Je ne pense pas qu'il y ait des épidémies d'encéphalopathie aux Etats-Unis. J'étais impliqué aussi à l'époque, sur le retrait du bismuth. Je confirme que c'était les doses qui allaient jusqu'à 30 g/jour car les sachets étaient de 10 g. On avait eu ces situations d'encéphalopathie franco-française. Dans les pays (à part l'Australie) où il y a eu trois ou quatre cas d'encéphalopathies, il s'agissait des zones frontalières en Suisse et en Belgique où les patients suisses ou belges venaient s'approvisionner en bismuth en France.

Tout cela fait partie de l'anecdote. Depuis 30 ans, il y a eu une énorme consommation de sel de bismuth à faible dose sous forme de citrate. On doit ne pas avoir d'état d'âme particulier au plan toxicologique.

M. DE KORWIN : Je vous remercie de ce commentaire. Je voudrais en rajouter un. Quand on a discuté du retour du bismuth que ce soit dans la maladie ulcéreuse ou dans le traitement d'éradication d'*Helicobacter*, on vivait à une époque où on avait des trithérapies avec IPP, qui avait 90% de succès.

On avait une alternative thérapeutique. Suivant le principe de précaution qui a été adopté à l'époque, toutes les raisons que je partage tout à fait, toutes les explications qui ont été données - finalement, avec le bismuth, on ne prend pas un grand risque mais on en prend peut-être un. De toute façon, on n'en a pas besoin.

Alors, nous avons essayé de montrer, dans ce diaporama, qu'on est actuellement dans une problématique de résistance aux antibiotiques. On l'a vu tout à l'heure dans les problèmes des infections urinaires. On le voit pour *Helicobacter*. Le fait d'avoir un nouveau produit avec, en particulier, prenant peu ou pas de résistance au bismuth et de nouveaux antibiotiques, est tout à fait intéressant. Il y a un argument supplémentaire même si certains peuvent craindre d'éventuels accidents. Nous allons surveiller les choses.

M. COHEN : Je voudrais juste rajouter quelque chose. Sur la théorie, je suis d'accord d'avoir des associations fixes avec des antibiotiques. A priori, si on le dit au départ, je ne suis pas favorable, mais après, il faut s'effacer devant la réalité. La réalité, c'est que cela marche bien et mieux que ce qu'on a. Cela répond à un problème de résistance. Après, si vous me dites, on va inventer un antibiotique avec quatre trucs, quatre doses fixes, etc., si cela donne les mêmes résultats que les autres, on n'en parle plus au moins. Mais là, il faut s'effacer devant les réalités, c'est que cela répond à un problème de résistance actuelle.

M. DE KORWIN : Un dernier point pour répondre à la problématique de l'association fixe. Pourquoi est-ce que cette association fixe a été faite ? C'est qu'elle améliore la compliance. Il y a eu des études qui ont montré que c'est plus facile de prendre trois gélules que d'en prendre neuf à chaque fois.

M. VITTECOQ : Finalement, pour résumer, on comprend bien entendu la difficulté. M. ROUVEIX, je suis assez d'accord. Les médicaments qui trainent des boulets comme le bismuth, c'est toujours un peu difficile quand on les voit revenir par une autre porte comme tu dis.

La situation, c'est que l'Europe, de toute façon, a dit oui. Donc, on est dans une situation où à la limite, le seul volant d'action, c'est les conditions de prescription. D'ailleurs, cette question est posée. Soit, on les voit larges d'emblée, comme elles sont proposées avec un plan de gestion de risque qui nous permettra d'ajuster ; soit, on a un minimum d'inquiétude et de principe de précaution. A ce moment-là, on dit, plutôt, gastroentérologue dans un premier temps et puis, ensuite, en deuxième temps, un...

Voilà la difficulté que je vois dans ce dossier-là. C'est comme tu le dis, au premier cas de neuropathie - qu'on ne souhaite pas, bien entendu - quelle sera l'attitude de l'Europe ? Ce que je vois comme difficulté, c'est toujours la problématique des plans de gestion de risque. Il y a un plan de gestion de risque, d'accord. Mais le plan de gestion de risque ne dit pas : « on prendra telle décision quand il y aura un cas, quand il y en aura cinq, quand il y aura dix ou vingt cas.

C'est évident que s'il y a un seul cas, c'est une boîte qui va s'ouvrir qui est problématique. On sera - surtout si cela survient en France - dans une situation qui sera décalée par rapport aux autres. On dira c'est un phénomène franco-français comme il l'a été d'ailleurs initialement.

Donc, si on veut appliquer un principe de précaution - je ne sais pas si c'est nécessaire - le réserver aux gastroentérologues dans un premier temps ; sinon, à mon avis, c'est la surveillance et puis on verra bien ce qui se passe.

M. DE KORWIN : Si on le réserve aux gastroentérologues dans un premier temps, il y a deux risques :

- Premièrement, on ne pourra jamais observer aucun effet puisqu'il ne sera pas prescrit.
- Deuxièmement, là, il est vraiment intéressant ce produit en première ligne, en première intention, donc, pas après échec d'éradication. On voit qu'il est supérieur au traitement probabiliste de première ligne.

Donc, on risque de se retrouver dans une situation où on ne pourra rien observer. En fait, il y a rien à conclure.

M. COHEN : On est là pour ne pas avoir le cas surtout.

M. RICHE : Il y a une certaine contradiction dans ce que vient de dire notre collègue. Il dit si réservé aux gastroentérologues, on ne verra rien. Il ne sera pas prescrit. Cela voudrait-il dire que ce produit n'a aucun intérêt pour les spécialistes ?

M. DE KORWIN : Si il a un intérêt - je me permettrai de revenir sur ce que j'ai dit tout à l'heure - le parcours du patient se fait en plusieurs temps. Vous trouvez un ulcère. Vous n'avez pas de diagnostic d'*Helicobacter* immédiat. Dans la plupart des cas, il y a des tests rapides. Ils sont peu utilisés parce qu'ils ne sont pas remboursés - c'est la vraie vie. On fait une biopsie. On l'envoie à l'anapath qui vous répond sept jours après. Avant d'avoir la réponse, on a mis les malades sous traitement par IPP. N'est-ce pas ? Quand on a la réponse, elle est reçue par le généraliste. Tous les gastroentérologues vous disent : « vous allez voir votre généraliste, il vous prescrira le traitement ». Donc, il va falloir revoir le parcours du patient, faire revenir les malades chez les gastroentérologues. Tout cela pose d'autres problèmes. Je ne vois pas pour quels risques véritablement ?

M. VITTECOQ : A vous entendre, vous êtes rassuré. M. ROUVEIX, en fait, ce qu'il évoque, c'est surtout la crainte historique mais rien de plus. Donc, la crainte historique, on s'en est affranchi avec d'autres médicaments comme la Thalidomide ou autres qui sont bien revenus sur le marché après des difficultés importantes.

M. LIEVRE : Ce qui me paraît important c'est que finalement, le traitement est initié par le gastroentérologue. Cela reste un traitement initié par les spécialistes et qui est relayé par le généraliste ; sauf quand on a des antécédents d'ulcères. Mais les généralistes français, dans l'expérience qu'on a des enquêtes faites, prescrivent de façon très stricte par rapport aux recommandations qui sont faites par les gastroentérologues. Maintenant, ce ne sont que des enquêtes. Mais on n'a pas trop d'inquiétude de ce côté-là par rapport à d'autres pays européens notamment.

M. LIEVRE : Dans la situation historique, il n'y a pas de cas dans lesquels l'exposition avait été courte et à faible dose.

M. DE KORWIN : Quatre semaines, à partir de cinq grammes.

M. LIEVRE : Oui mais, il y a des doses qui étaient plus grandes... nettement plus fortes que celle qu'on a ici. Le problème était lié, essentiellement, à l'utilisation du bismuth à titre symptomatique. Je ne suis pas pour les associations fixes d'une manière générale mais ici, elle a un avantage. C'est qu'elle lie le bismuth à l'utilisation des antibiotiques et à une indication très stricte qui est l'éradication d'*Helicobacter pylori* et non pas une possibilité d'utilisation à titre symptomatique qui peut effectivement conduire à des dérives. Là, c'est une sécurité.

M. VITTECOQ : Il faut qu'on avance. Je vous propose qu'on statue sur la proposition. Donc, la proposition de vos deux groupes - si je comprends bien - c'est finalement, qu'il n'y ait pas de restriction. S'il y a des difficultés à ce moment-là, on viendra sur une restriction puis, probablement, à d'autres procédures.

Est-ce qu'il y a des gens qui sont contre la proposition qui est faite ?

Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Deux abstentions. M. RICHE et M. ROUVEIX.

Bien d'accord. OK. Merci beaucoup.

Vote : avis favorable.

▪ **Réévaluation du bénéfice / risque des spécialités à base d'adrafinitil**

M. VITTECOQ : Olmifon.

Evaluateur de l'Afssaps : Olmifon (adrafinitil) est un psychostimulant non-amphétaminique, disponible depuis 1985 en France. Il est indiqué chez le sujet âgé dans les troubles de la vigilance et de l'attention et du ralentissement idéomoteur.

A l'occasion du renouvellement illimité prévu, on a demandé un dossier de réévaluation du bénéfice / risque. A cette occasion la firme, dans sa réponse et son dossier, nous a informés qu'elle allait arrêter la commercialisation de ce produit, qui est en effet, effectif maintenant. Néanmoins, nous avons donc continué la réévaluation du bénéfice / risque. Aujourd'hui, la proposition est donc un retrait de l'AMM devant la non-pertinence clinique des résultats, en ce qui concerne l'efficacité, et surtout sur le profil de risques de ce médicament proche du modafinil.

M. VITTECOQ : Bon. Il y a des commentaires ? Personne n'a de regrets ?

M. BERGMANN : Je n'ai aucun regret. Je suis ravi de cette décision. Simplement, c'est un problème de choix des mots. Page 185, dans la proposition de retrait, il est dit que « les résultats des études cliniques ne permettent pas de conclure à l'efficacité de l'adrafinitil dans le trouble de l'éveil et la vigilance du sujet âgé... ». Je ne pense pas qu'on puisse dire cela ! Il y a malheureusement une efficacité. En tout cas il y a des études qui sont positives. Là on n'est pas en train de réévaluer l'efficacité en tant que telle. On considère que cette efficacité, même mal mesurée, ne justifie pas le maintien car le rapport bénéfice / risque est minime. On ne peut pas dire qu'il n'y ait pas d'efficacité malheureusement.

Evaluateur de l'Afssaps : Non ! Je suis tout à fait d'accord. En fait, il y a eu un raté dans un copier-coller en effet. Il va y avoir une réserve à la commission qui va, en effet, exprimer qu'il y a une certaine efficacité mais qu'elle n'est pas cliniquement pertinente ; surtout le bénéfice / risque est considéré comme négatif en raison des effets indésirables de ce médicament. Merci.

M. VITTECOQ : Comme c'est une décision importante, je vous fais quand même voter.

Est-ce qu'il y a des gens qui sont contre la proposition ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Donc c'est à l'unanimité. D'accord.

Vote : avis favorable à l'unanimité

▪ **Réévaluation du bénéfice / risque des trois pommades à base d'oxyde mercurique**

M. VITTECOQ : Alors, après c'est les pommades au mercure.

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour. Il s'agit de la réévaluation bénéfice / risque de trois pommades à l'oxyde de mercure (l'oxyde mercurique jaune) qui avait fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance en 2009.

Ces trois pommades sont : la pommade Maurice, l'Oxyde Mercurique Jaune qui appartient au laboratoire Chauvin et Ophtergine du laboratoire Horus.

Ces trois pommades sont indiquées dans le traitement local des blépharites infectieuses, notamment parasitaires. Elles ont des compositions qui sont un petit peu différentes. La pommade Maurice est dosée à 2,5 % et contient de la lanoline et de la vaseline en tant qu'excipients. Les deux autres sont dosées à 1% et contiennent de la vaseline et de la paraffine comme excipients.

Evaluateur de l'Afssaps : L'enquête nationale de pharmacovigilance avait été faite en 2009. Suite à celle-ci, la commission d'AMM avait entériné une revue de la balance bénéfice / risque. Les trois firmes ont reçu cette demande et seuls les laboratoires Bausch & Lomb et Horus, c'est-à-dire ceux qui commercialisaient les pommades à 1%, ont répondu. Le laboratoire Cooper a arrêté la commercialisation, dès 2009, de son produit.

Pour rappel, les dérivés mercuriels ne sont plus très recommandés pour cause de risque d'intoxication chez les enfants et de risque environnemental, les recommandations du CCLIN (Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales) dénoncent des produits qui ne sont pas très efficaces sur le plan bactériologique. En plus, ils entrent dans le cadre de la PMF (Prescription Médicale Facultative) car il s'agit des spécialités qui ne sont pas listées. Donc on peut observer un mésusage, notamment dans les sécheresses oculaires, les chalazions et les orgelets.

Enfin, ces antiseptiques normalement doivent faire l'objet de test de normes AFNOR (Association Française de NORmalisation) récentes qui n'ont pas été produites dans les dossiers des firmes. Ces tests doivent être réactualisés. Or là, nous n'avons rien dans ce dossier.

Pour rappel, les données de pharmacovigilance avaient mis en évidence des effets indésirables plus importants pour la pommade à 2,5 % (celle qui n'est plus sur le marché depuis 2009) avec, en fait, des eczéma de contact, des irritations, des œdèmes palpébraux. On peut aussi avoir des réactions allergiques à distance.

En 2008, on avait constaté qu'il y avait eu une augmentation des ventes de ces produits que l'on n'a pas su expliquer. On l'explique peut-être par le fait que les pommades ophtalmiques à base d'antibiotique ont été listées à cette époque-là. Cela pourrait expliquer un report officinal de délivrance sur ces pommades.

En ce qui concerne les deux pommades à 1% (celle de Chauvin et celle d'Horus), beaucoup moins d'effets indésirables avaient été constatés pour celles-ci. Il y a un effet, probablement, de l'excipient "lanoline" qui est allergisant et de la quantité de mercure qui est plus importante dans la pommade Maurice

Du point de vue efficacité, deux firmes nous ont répondu. Les données qui ont été versées sont les mêmes. Là nous avons les études qui concernent la partie efficacité microbiologique sur les blépharites microbiennes. On avait deux études de 90 et de 87, sur un nombre quand même restreint de patients. Cela paraît difficile de valider une activité bactérienne sur ces données.

L'intérêt de ces pommades réside plus dans le côté parasitaire qui fait partie des indications : les blépharites à demodex et les phtiriasis ciliaires. Là, sur les données qu'on a répertoriées, il n'y a vraiment pas grand-chose non plus. On a une étude de Rodriguez en 2005 pour les blépharites à demodex et une étude citée par le professeur BOURRE en 2008 dans une synthèse, sur trente cas.

Ensuite pour les phtiriasis ciliaires, on a une étude de Charfi en 2005 avec quatre patients et une étude d'Akhenazi sur trente-cinq patients. Voilà toutes les données qu'on a pour ces dossiers.

Au point de vue sécurité d'emploi, en plus des données de pharmacovigilance que nous avons déjà eues, les firmes nous remettent un dossier qui rappelle la toxicité du mercure sur l'environnement, sur la chaîne alimentaire. Ils font valoir que l'oxyde de mercure jaune n'est pas soluble et serait moins toxique.

En fait, le groupe ophtalmo a proposé le retrait des indications (le retrait des AMM de ces produits) pour absence de démonstration d'efficacité et sécurité d'emploi. Actuellement, pour resynthétiser, nous n'avons plus qu'une seule pommade sur le marché : la pommade Horus, Ophtergine. La proposition du laboratoire est d'une part, de restreindre les indications aux parasitoses, et d'autre part, d'en limiter la délivrance par une inscription sur une liste et enfin, de modifier les RCPs (Résumé des Caractéristiques de Produit) pour faire ressortir les effets allergisants.

Le groupe ophtalmo a quand même estimé qu'il y avait très peu de données en faveur de ce produit, qu'on n'avait pas de preuve d'efficacité, que, certes, c'était un produit qui avait été traditionnellement utilisé par les ophtalmologistes pendant des années.

J'ai interrogé des dermatologues, des microbiologistes. Nous avons aussi des discussions avec la pharmacopée. Tout le monde trouve qu'il n'est pas opportun de laisser sur le marché des produits à base de mercure.

M. VITTECOQ : Quelle est la situation dans les autres pays d'Europe sur les indications parasitaires ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je n'ai pas une vision totale. Il semblerait qu'il y aurait une pommade, peut-être en Espagne et une pommade en Italie. Elles ne sont pas commercialisées par ces laboratoires. Les laboratoires qui ne commercialisent plus m'ont confirmé qu'ils n'avaient pas du tout l'intention de remettre sur le marché ces pommades mais le laboratoire Horus évidemment...

M. VITTECOQ : Et les alternatives thérapeutiques, c'est quoi pour les atteintes parasitaires ?

Evaluateur de l'Afssaps : Ce n'est pas très clair mais il y a, par exemple, l'Ivermectine ou la Perméthrine. Ce ne sont pas des formes forcément adaptées à l'ophtalmologie. Sinon, il y a des antibiotiques et puis ce sont les règles d'hygiène. Pour la phtiriasis, c'est la pince et la vaseline. En fait, beaucoup de gens pensent aussi que la vaseline est efficace et c'est l'excipient de ces pommades.

M. VITTECOQ : Le dossier a été vu par des parasitologues ou pas ?

Evaluateur de l'Afssaps : J'avais interrogé un expert microbiologiste qui avait dit qu'il considérait qu'il y avait forcément des alternatives à un antiseptique mercuriel.

M. VITTECOQ : Ce que je proposerais peut-être c'est que ce soit vu au niveau du GTA (Groupe de Travail Anti-infectieux) qui a des parasitologues ! Donc que la question soit posée. S'il y a des alternatives qui sont claires,

nettes, à moins que ce soit à paraître dans le... Mais s'il y a des alternatives, on ne voit pas vraiment qu'est-ce qui sous-tend de le garder. Sincèrement !

Evaluateur de l'Afssaps : Non, le groupe a proposé de ne pas le garder !

M. VITTECOQ : Cela a été vu par les infectiologues et par les ophtalmos. Les CCLIN recommandent, d'une manière générale, de supprimer tous les produits dérivés mercuriels. La question c'est vraiment : quelles sont les alternatives ? Et si les ophtalmos eux-mêmes disent qu'ils n'en veulent plus c'est qu'a priori, ils ont ce qu'il faut pour traiter.

Evaluateur de l'Afssaps : Alors quelques uns l'utilisent encore mais c'est un usage un peu traditionnel. D'ailleurs, là on voit que les ventes ont beaucoup chuté.

M. VITTECOQ : Globalement, si je comprends bien, tout le monde, tous les gens qui ont vu le dossier sont plutôt d'accord pour dire qu'il n'y a pas de raison de le maintenir ? Le rapport bénéfice / risque est défavorable ? C'est cela ?

Evaluateur de l'Afssaps : Les gens de la pharmacopée qui ont remis à jour les normes, pour les antiseptiques, ont estimé qu'on ne devait pas maintenir des antiseptiques mercuriels sur le marché.

M. VITTECOQ : Mais il y a un consensus.

Evaluateur de l'Afssaps : En fait, l'intérêt c'est leur forme pommade. Personne ne connaît d'étude sur les parasitoses avec ces produits. Il n'y a rien. Il y a très peu d'études.

M. VITTECOQ : Je ne suis pas sûr qu'il va y avoir dans la salle des avocats pour garder les pommades au mercure.

Est-ce qu'il y a des gens qui sont contre ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

M. CLAUDE : Ce qui pose question, c'est l'avis des ophtalmo. On le remplace par quoi ? Mais il n'y a aucune raison de le conserver sinon...

M. VITTECOQ : On ne le conserve pas et les ophtalmo vont trouver des alternatives. De toute façon, dans l'indication parasitaire, il y a des alternatives. Donc on ne voit pas trop quelle est la place... En dehors de risque, on ne voit pas vraiment quel est le bénéfice.

Je crois qu'il y a un consensus à l'unanimité. D'accord.

Vote : avis favorable à l'unanimité.

M. VITTECOQ : J'en profite pour dire que pour le dossier PYLERA, en fait, il n'y a qu'une seule abstention puisque M. ROUVEIX est le suppléant de M. DIQUET et que M. DIQUET a voté ... Voilà, c'est clair.

▪ **Demande d'accès à la publicité auprès du grand public des spécialistes à base de chlorhydrate d'éthylmorphine**

Evaluateur de l'Afssaps : On peut dans la foulée faire l'autre dossier d'ophtalmologie qui est la Néosinéphrine.

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour. A propos de Clarix. Nous sollicitons l'avis de la commission d'AMM, suite à un dépôt de publicité auprès de la DE2PCB pour la spécialité Clarix toux sèche codéthyline 0,1% sirop, médicament à base de chlorhydrate d'éthylmorphine indiqué dans le traitement symptomatique des toux sèches et des toux d'irritation chez l'adulte et chez l'enfant de plus de vingt kilos, soit à partir d'environ six ans.

Cette spécialité n'est pas soumise à prescription médicale. Elle ne fait pas l'objet d'un remboursement auprès des assurés sociaux. Donc, elle peut faire l'objet d'une demande de publicité auprès du grand public.

L'éthylmorphine est un alcaloïde de l'opium et elle est actuellement synthétisée à partir de la morphine. Elle est métabolisée principalement en éthylmorphine-6-glucuronide mais aussi en morphine et en morphine conjuguée. La codéthyline ou l'éthylmorphine est un opiacé qui a des propriétés similaires à celles de la codéine. Elle suit exactement la même réglementation que la codéine, à savoir que la substance est inscrite sur la liste des stupéfiants mais les préparations en contenant ne le sont pas. Ce qui est le cas du sirop. Le sirop est soit sur liste deux, soit exonéré avec une quantité maximale de substance remise au public de 250 milligrammes.

En ce qui concerne la codéine. La codéine fait elle-même l'objet d'une interdiction en matière de publicité auprès du grand public, au regard du fait qu'elle est susceptible de favoriser une consommation abusive et de présenter par conséquent un risque pour la santé publique.

Donc la question qui est posée à la commission d'AMM est, par analogie à la codéine, faut-il ou non interdire la publicité auprès du grand public pour les spécialités contenant du chlorhydrate d'éthylmorphine ?

M. VITTECOQ : On a envie de dire oui mais...Je crois qu'il y a un certain consensus. Je ne compte peut-être pas faire voter parce que je n'entends pas une seule... Allez, on fait voter donc...

Est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés à cette proposition ? La proposition étant donc l'interdiction de la publicité. Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Là aussi, il y a un large consensus. Merci. Très bien.

Evaluateur de l'Afssaps : Je vous remercie. Nous devons vous demander votre avis.

Vote : avis favorable à l'unanimité.

▪ **Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 14 au 17 novembre 2011**

M. VITTECOQ : Après, on arrive au CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). On fait les différents points du CHMP et puis après peut-être qu'on aura un petit point de discussion comme on avait dit. J'avais demandé à ce qu'on attende ton arrivée pour faire...

M. LECHAT : Oui, merci M. VITTECOQ. M. DEMOLIS et moi allons faire un duo. Je vais commencer. M. DEMOLIS fera tout ce qui est médicament en oncologie notamment sur le dossier Caprelsa. Nous aurons le plaisir d'avoir une intervention de Mme NOWAQ avec nous.

Pour le premier dossier, c'est sur le Sumatriptan. Dossier intéressant dans les principes. Il s'agit d'un générique de Sumatriptan dans la migraine : Sumatriptan agoniste 5-HT_{1D}, vaso-constricteur indiqué dans le traitement de la migraine.

La demande de ce laboratoire générique, en procédure centralisé, est un passage en statut de « sans prescription médicale ».

Le débat a été celui de la sécurité de ce mode de prescription, de ce mode plutôt de distribution sans prescription en Europe. Les statuts de délivrance de ce médicament sont différents dans les pays européens. En France, c'est sur prescription médicale. En Angleterre c'est en OTC (Over The Counter) et voire en Angleterre une distribution dans certains supermarchés sans intervention des pharmaciens.

Le débat a été : est-ce que l'on peut moduler la délivrance du Sumatriptan sans prescription médicale ? L'avis final du CHMP a été non. Mais la discussion a été : est-ce qu'on peut ? Le labo disait on peut restreindre uniquement aux conditions où le pharmacien peut donner un avis correctement, en mettant dans la notice que cette délivrance ne doit se faire qu'après une prescription initiale du médecin pour être sûr que les contre-indications et les facteurs de risques aient été examinés.

C'était la proposition. Finalement, il nous a semblé que les conditions du conseil du pharmacien n'étaient pas forcément toutes du même niveau sur l'ensemble des pays européens. On peut avoir des situations où le conseil des pharmaciens ne puissent pas se donner de façon correcte et surtout que les facteurs de risques - notamment cardio-vasculaires de cet agoniste sérotoninergique - peuvent évoluer.

Ce n'est pas parce qu'un jour J un patient n'a pas ces risques que X-temps après, s'il peut avoir accès à cette délivrance, il ne présente pas un risque cardio-vasculaire. Donc pour ces deux raisons, la majorité des Etats membres a voté non. Il y avait même eu un SAG (Scientific Advisory Group), c'est-à-dire un avis scientifique qui était présidé par notre collègue. Il n'est pas là ce matin c'est dommage.

C'est vraiment le débat général sur prescription, pas de prescription pour ce type de médicament. Il y a eu d'autres débats pour des médicaments analogues. Cela pose le problème pour ce générique : quelles sont les implications si on dit non pour ce générique ? Quelles sont les implications pour le Sumatriptan qui est prescrit actuellement sous des statuts différents. On a dit non pour celui-là mais le débat n'est peut-être pas complètement terminé au niveau de la commission européenne pour savoir quelles sont les implications pour les autres Sumatriptans qui eux sont en OTC dans certains pays.

M. VITTECOQ : Quand tu dis que c'était une majorité c'est une large majorité ? C'était comment exactement ?

M. LECHAT : Oui je crois que c'était assez large, deux tiers, un tiers, M. DEMOLIS oui.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des pays qui l'ont quand même ?

M. LECHAT : Bien sûr ! Les anglais ont voté pour. Les Suédois aussi. Tous ceux qui l'avaient en OTC ont voté pour. Tous ceux qui ne l'ont pas en OTC ont voté contre.

M. MARANICHI : Est-ce qu'ils vont le retirer donc suite à la décision du CHMP ?

M. LECHAT : Eh bien, c'est la discussion.

M. MARANICHI : Puisque tous les pays sont solidaires. Je vous rappelle que nous sommes tenus de suivre l'avis européen une fois qu'il sera passé mais il faut que cela soit équitable. Il faut que tous les pays jouent le même jeu, sans cela...

M. THERY : Il me paraît sage d'être très prudent avec les triptans. J'ai vu - je ne sais pas où en est la pharmacovigilance - à plusieurs reprises des aggravations d'angor à la suite de prise de triptan. Je me rappelle surtout d'un sujet jeune qui a fait un AVC après la prise de triptan, qui a récupéré. Il a pris son triptan de nouveau quelques mois plus tard, il a refait un AVC qui lui a été définitif. Il avait les artères qui étaient parfaitement saines à l'angiographie. C'est un puissant vasoconstricteur. Je crois qu'il faut faire attention de ne pas donner cela à n'importe qui sans surveillance et surtout chez des gens qui ont des antécédents d'accidents vasculaires ou d'angine de poitrine.

M. LECHAT : En fait, ce n'est qu'un point d'information qu'on fait mais... Alors, je passe donc, je laisserai M. DEMOLIS présenter Erbitux et Herceptine.

Je passe à Nevanac et à Rebif. Alors Nevanac est un anti-inflammatoire non-stéroïdien pour administration locale oculaire qui a déjà l'indication pour prévenir l'inflammation postopératoire de la chirurgie de la cataracte. Là, c'est une extension d'indication pour prévenir l'œdème maculaire, avec des essais qui ont démontré une supériorité versus placebo avec une réduction du nombre de patients qui présentent un œdème maculaire après la chirurgie de la cataracte.

C'était du genre 3% de patients avec le népafénac et 16% avec le placebo. Donc une efficacité démontrée qui a abouti à cette extension d'indication qui a cependant été réservée aux patients diabétiques. Ce sont ceux chez qui les études ont été faites et ce sont ceux qui sont à plus haut risque de cet œdème maculaire postopératoire.

Rebif, c'est l'interféron bêta. C'est en fait une extension d'indication dans la sclérose en plaque au premier épisode démyélinisant aux risques de transformation, de risques d'évolution vers la sclérose en plaques sous sa forme récidivante. Là aussi, des essais versus placebo ont démontré cette efficacité et n'est pas très surprenante. Les autres interférons bêta ont tous cette indication de... après un premier épisode démyélinisant sachant qu'il y avait déjà l'indication en la prévention donc, une fois la SEP (Sclérose En Plaque) établie avec déjà des épisodes pour la prévention de la suite.

Donc c'est une extension d'indication au premier épisode démyélinisant avec des critères chez les patients à risque de développer la SEP. Ces critères sont assez bien établis et ont été bien discutés dans le dossier.

Ensuite alors la duloxétine. C'est un antidépresseur, inhibiteur du recaptage de la sérotonine, bien connu. Le laboratoire en demandait une extension d'indication dans le traitement de la douleur chronique, notamment la douleur du dos et lombalgie chronique et l'arthrose du genou.

Il y a eu toute une discussion sur cette indication ; extension d'indication qui a finalement été refusée sur deux arguments principaux :

- d'une part l'amplitude de l'effet antalgique n'a pas paru extrêmement importante ni très « clinically relevant » mais enfin elle est réelle ;
- deuxièmement, la prolongation et le maintien de la durée de l'effet qui a été un petit peu contesté.

Chez des patients, il y a eu toute une discussion ; est-ce qu'on peut restreindre ces indications chez les patients qui ne peuvent pas avoir d'anti-inflammatoire non-stéroïdien compte tenu des contre-indications et pour éviter le passage aux dérivés morphiniques, sur ce rapport bénéfice / risque ? Finalement, le CHMP a voté majoritairement non pour cette extension d'indication pour les raisons que je viens de vous dire. Donc bénéfiques par très démonstratifs avec des risques quand même associés, compte tenu de ce produit.

M. BIOR : En ma casquette pharmacovigilance et je suis chargé de l'enquête sur la duloxétine. Dans cette étude un peu particulière est-ce qu'on a retrouvé la même notion que dans la vessie neurologique, c'est-à-dire une notion d'augmentation du risque suicidaire ?

M. LECHAT : Il ne me semble pas mais peut-être, Catherine, si tu te souviens du dossier plus précisément que moi, est-ce que tu peux répondre à cela ? Je n'ai pas eu l'impression que cela a été évoqué.

Mme DEGUINES : Non à ma connaissance. Dans les études qui ont été faites là dans la douleur, il n'y a pas eu d'évènement de ce type.

M. LECHAT : Mais peut-être que l'incidence de cette complication, vue la taille des essais, c'était difficile de... Puisque c'étaient quand même des essais à court terme hein. C'est trois mois.

M. BOUR : Les suicides en général surviennent rapidement après l'initiation du traitement.

M. LECHAT : Ecoute, apparemment non.

Intervention sur des dossiers en cours dans le cadre de procédures européennes – Non publiée

Je passe la parole à M. DEMOLIS pour l'oncologie avec un dossier particulièrement intéressant notamment qui est le Caprelsa.

M. DEMOLIS : Alors juste avant de vous parler du Caprelsa, je vais vous parler de deux dossiers. Je vais vous parler d'une part de l'Herceptine en néo-adjuvant au cancer du sein.

Herceptine est un anticorps monoclonal dirigé contre HER2. HER2 est surexprimé dans une minorité des cancers du sein. C'est un facteur de mauvais pronostic. On peut contrôler la surexpression d'HER2 avec des traitements ciblés. Pour l'instant, on a l'Herceptine. On a également un inhibiteur de tyrosine-kinase qui s'appelle lapatinib. Il y a d'autres anticorps qui sont en cours de développement, qui seraient, éventuellement, un peu plus spécifiques ou plus puissants que de l'Herceptine.

L'Herceptine est actuellement indiquée, après procédure centralisée, dans le cancer du sein au stade métastatique et avancé. Elle est également indiquée dans le traitement adjuvant.

Dans le traitement adjuvant, il s'agit de traiter les patientes qui sont réputées avoir été totalement traitées par la chirurgie, éventuellement la radiothérapie. Seulement, on se doute que ces patientes étant à risques élevés de récurrence - faute de savoir s'il existe une maladie résiduelle - on préfère compléter le traitement avec une chimiothérapie, une radiothérapie, des traitements ciblés, de façon d'une part à détruire la maladie résiduelle. Ce qui est un traitement curatif, donc augmenter le nombre de patientes qui ne récidiveront jamais et qui seront libres de tout cancer du sein pour le restant de leurs jours ; sauf à en faire à nouveau. Ou alors on peut essayer de contrôler une maladie résiduelle et à retarder la récurrence si elle doit survenir. Ce qui sont deux buts un peu différents. Sur le plan statistique, c'est un peu compliqué.

Herceptine a fait la preuve de son efficacité dans le traitement adjuvant, non seulement en retardant les récurrences, mais même en augmentant la survie à long terme. Quand on regarde l'ensemble des études, on a effet sur « overall survival ». Ce qui prouve que c'est un traitement curatif aussi.

En néo-adjuvant, il s'agit de donner ces traitements aux patientes avant qu'elles ne soient opérées ; quitte à compléter après l'opération. Cela peut avoir plusieurs intérêts potentiels, le même intérêt que le traitement adjuvant. C'est une sorte de traitement adjuvant. Cela peut également permettre de réduire les tumeurs de façon suffisante pour que certaines patientes puissent bénéficier d'un traitement moins délabrant. Ce qui est extrêmement important chez des patientes dont on considère une fois traitées, qu'elles ont un pronostic assez correct puis même... Par ailleurs, cela doit pouvoir permettre de regarder à un moment de l'acte chirurgical : quelle était l'efficacité du traitement qu'on a proposé à la patiente ? Quand on a le bon résultat de voir que la tumeur a quasiment disparu, on s'obstine à garder le même traitement en postopératoire pendant une durée totale d'un an pour l'Herceptine. Si d'aventure, on voit que le contrôle a été peu satisfaisant, au fur et à mesure qu'on aura de nouveaux traitements qui ciblent HER2, on pourra éventuellement durcir le traitement, le compléter ou changer pour obtenir de meilleurs résultats en postopératoire.

On a eu les résultats d'une étude - qui s'appelait Noah - qui a montré que l'Herceptine était efficace pour réduire, retarder les récurrences. On n'a pas de résultat en survie, parce qu'il est encore trop tôt probablement. Ce qu'on obtient en tout cas, c'est qu'on a deux fois moins de traitement délabrant en postopératoire chez les patientes qui ont reçu l'Herceptine, par rapport à celles qui n'en ont pas reçue.

Le deuxième avantage, pour l'instant, est encore hypothétique puisqu'on a peu d'armes pour traiter HER2. Même celle qui ne marche pas à l'Herceptine, on peut à la rigueur passer au lapatinib. Mais je pense que dans les années qui viennent, on va avoir beaucoup plus d'armes. Du coup, on a accepté de traiter les patientes avec Herceptine en néo-adjuvant. C'est la décision du CHMP. Les essais avaient été faits avec des combinaisons chimiothérapie qui ne sont plus celles qu'on recommanderait au jour d'aujourd'hui. Là on est un peu dans le problème de ces traitements néo-adjuvants qui évoluent très vite. C'est-à-dire que dès qu'on fait les essais, on sait qu'à la fin des essais, le traitement qu'on a proposé aux patientes ne

correspond plus au standard, le meilleur qui est recommandé par les sociétés savantes. Donc on ne peut jamais avoir l'essai avec lequel on est satisfait. Le CHMP a volontairement accepté de donner l'indication néo-adjuvante sans faire de référence très explicite à la chimiothérapie qui avait été utilisée. Ce serait une non-indication, et en disant que c'est utilisé dans le traitement néo-adjuvant. Le problème est un problème de sécurité sachant qu'Herceptine est cardiotoxique, qu'on n'a pas fait le tour de la cardiotoxicité. On ne sait pas exactement à quel point elle est réversible et si elle l'est chez toutes les patientes. On sait que cette cardiotoxicité est augmentée en cas de combinaison avec des médicaments cardiotoxiques dont les anthracyclines. L'AMM a été encadrée d'une part de mesures de suivi des patientes dans le cadre de l'AMM, mais également de ce qu'on appelle de « follow-up measures » ; c'est-à-dire des mesures pour essayer de préciser un peu cette cardiotoxicité qui pourrait être observée en néo-adjuvant. Les patientes sont traitées en néo-adjuvant ; puis en adjuvant, en complétant le traitement pour une durée totale de un an, comme si elles avaient reçu un traitement adjuvant sans être traitées en préopératoire.

M. VITTECOQ : M. DEMOLIS, sur cette cardiotoxicité, on en est on au jour d'aujourd'hui ? Je me souviens de l'AMM début de l'Herceptine et même de l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). On avait discuté de ce point-là qui nous inquiétait. Compte tenu des plans de gestion de risque, cela me paraît assez logique. Mais, au jour d'aujourd'hui, cela reste, malgré tout, un risque qui est géré ?

M. DEMOLIS : Cela reste un risque qui est géré. On sait qu'un certain nombre de patientes dégradent leurs fonctions ventriculaires gauches, sous l'influence de l'Herceptine. A l'arrêt de l'Herceptine, soit parce qu'on considère qu'elles ont atteint une toxicité qui justifie l'arrêt du traitement, soit parce qu'elles ont fini leur traitement, un certain nombre d'entre elles récupèrent. Certaines récupèrent totalement la part de toute cardiotoxicité qu'on peut estimer due à Herceptine. Malheureusement, un certain nombre d'entre elles, gardent la cardiotoxicité à long terme ; ce qui justifie qu'on ne s'obstine pas à les traiter quand elles atteignent une dose toxique. On n'a pas encore exactement compris le mécanisme. Ce qu'on sait c'est qu'il est exagéré par les anthracyclines, sans qu'on sache exactement si c'est une potentialisation ou une simple addition.

Puis je vous parle très rapidement de l'Erbix. L'Erbix est un traitement ciblé antiEGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) qui suit en parallèle l'évolution de son petit frère qui lui a beaucoup coûté d'ennuis Vectibix.

On s'est rendu compte que Vectibix, qui ressemble à l'Erbix, n'était guère efficace que chez les patients qui sont sauvages pour une mutation qui s'appelle k-ras. Donner ce médicament à des patients qui sont mutés pour k-ras, c'était non seulement perdre son temps mais exposer les patients à une toxicité. Or, Erbix, quelques années avant, avait obtenu une indication large sur une population qui n'était pas filtrée suivant le k-ras. Du coup, on s'est retourné sur Erbix et on lui a dit : « mais toi ça devrait bien être pareil ». Donc Erbix tape des limitations d'indication qui suivent celles de Vectibix alors qu'il ne demandait qu'à être tranquille.

C'est une histoire instructive pour les traitements ciblés. C'est une nouvelle harmonisation dans le cancer du côlon d'Erbix pour suivre la saga de Vectibix comme toujours et de dire qu'il ne faut pas le prescrire chez les patients qui sont mutés pour k-ras.

Allons-y sur Caprelsa. J'ai un certain nombre de diapositives. Nous nous sommes entendus avec Mme NOWAQ pour vous parler de Caprelsa qui est intéressant à plusieurs titres.

Il est intéressant parce qu'on a eu une grosse discussion sur l'indication de ce médicament en CHMP. L'indication pour laquelle nous étions au siège du conducteur puisque nous étions rapporteurs ; les néerlandais étant co-rapporteurs pour ce médicament.

La deuxième chose, c'est que c'est un traitement ciblé. Il y a toute une discussion sur le test qui permettra de détecter si oui ou non la cible mérite d'être identifiée. Quelles seraient les conséquences éventuellement si elles méritent d'être identifiées ? Limitation d'indication ou simple recommandation ou rien du tout ?

Nous étions rapporteurs pour cette procédure, les hollandais co-rapporteurs. Je parle sous le contrôle, non seulement de Alexandre qui est au fond mais aussi de Florence qui a beaucoup donné sur cette procédure. On s'est beaucoup battus. On était les seuls négatifs au départ. On a obtenu des restrictions d'indication qui sont beaucoup plus sévères que celles qui ont été accordées notamment aux Etats-Unis avec la FDA (Food and Drugs Administration).

Je vous montre la diapositive suivante pour vous expliquer que cette courbe extraite des essais n'est pas là pour vous montrer une différence en survie globale. Vous n'en voyez pas, c'est normal. Je voudrais surtout vous montrer - on reviendra sur cette diapositive - que sur un espace de temps qui est de trois ans, les patients suivis dans cet essai sont morts - heureusement pour eux - très peu.

Le cancer métastatique ou avancé de médullaire de la thyroïde est une maladie. Je ne dirais pas qu'il y a du bon pronostic mais oubliez les mots métastatique et avancé. On n'est pas en train de parler de patients qui sont amenés à mourir très rapidement comme dans certains autres cancers. Je ne vous parle pas du pancréas.

Vous voyez que ces patients, pour un certain nombre d'entre eux, survivent longtemps. Est-ce qu'ils survivent longtemps tout en survivant bien ? C'est une autre question. Le cancer médullaire de la thyroïde est symptomatique. Les patients peuvent rester stables et sans aucun symptôme avec une maladie indolente pendant des mois et des années. Un jour, cela se précipite. Un jour ces patients vont aller mal. En attendant d'aller mal, ils peuvent quelquefois avoir des symptômes. Vous verrez, dans les diapositives suivantes, qu'ils peuvent souffrir de diarrhée, de douleur, de toutes sortes de choses qui leurs pourrissent la vie. Mais en tout cas, jusqu'à présent, ces patients - le jour où cela se mettait à aller mal - on ne pouvait rien faire pour eux. Vous n'avez pas cette courbe assez favorable que je vous montre-là. Les chimiothérapies étaient totalement inefficaces ou à peu près. On leur en donnait quand même mais c'était uniquement pour se consoler avec des vieux produits.

Là, vous avez un médicament qui arrive et qui a développé un essai chez ses patients un bon pronostic ; pas trop mauvais pronostic vital. Vous voyez sur ces courbes qu'en termes de progression - je ne vous parle plus de survie - vous avez « hazard ratio » qui est en dessous de 0,5. Donc un effet qui est hautement significatif pour prévenir la progression de la maladie. Je vous le dis tout de suite, ce « hazard ratio » est extrêmement conservé quelles que soient les sous-catégories de patients auxquels on s'adresse, quelle que soit l'intensité des symptômes, quel que soit le stade d'avancée de la maladie, quelles que soient les mutations dont on va reparler ensuite. Donc un effet qui est très important. Mais vous allez voir, tout le débat était pour dire : qu'est-ce que ça peut bien signifier ? Quel est l'intérêt pour le patient ?

Au départ, les laboratoires étaient venus avec une indication réclamée dans le cancer médullaire de la thyroïde. Tout le monde leur a très vite fait remarquer que c'était à peu près inacceptable. Il fallait que ce soit non seulement métastatique et avancé, mais qu'il fallait que les patients soient à bénéfice d'un traitement ; qu'on n'assomme pas des patients avec un traitement dont ils pouvaient se passer pendant encore des mois et des années.

Le laboratoire est rapidement venu - la FDA avait donné son avis avant l'Europe - avec une indication qui est : « chez les patients symptomatiques ou progressifs », avec quelque chose qui disait chez les patients qui n'étaient pas symptomatiques ou progressifs, il n'est probablement pas très judicieux d'utiliser Caprelsa pour des raisons de bénéfice / risque que nous verrons plus tard.

Ce « OU » est un gros point de débat. Quand le laboratoire, après un certain nombre d'étapes, a fini par nous proposer ses indications qui étaient déjà en retrait par rapport à la première qu'il nous avait proposée, on a eu un débat. Les rapporteurs ont fini par proposer... alors qu'au départ les hollandais étaient tout à fait favorables chez les patients qui ont une maladie symptomatique et agressive... Je vais vous expliquer pourquoi. On voulait introduire une phrase dans le RCP qui disait : « le bénéfice n'a pas été établi chez les patients dont la tumeur est négative pour la mutation RET ». Alors deux questions que je vais séparer complètement, elles sont presque indépendantes l'une de l'autre.

Je commence par vous parler de la limitation d'indication avec le mot « ET » à la place du mot « OU ». Pourquoi ?

Je reviens sur cette courbe qui vous montre que le « hazard ratio » en progression free survival est favorable dans l'ensemble de la population. On a envie de donner une indication large. Je vous fais remarquer que, dans tous les chiffres (entourés en bas de la diapo) que je vais vous montrer, vous avez deux fois plus de patients randomisés dans le bras Caprelsa que dans le bras placebo. Même un peu plus. On leur a posé la question sur la qualité de la randomisation mais on a été rassuré ensuite.

Dans tous les chiffres que vous verrez, regarder plutôt les pourcentages que les effectifs bruts qui sont un petit peu trompeurs.

Vous voyez que ces patients souffrent de symptômes globalement. Notamment, ils souffrent par exemple de diarrhée pour presque la moitié d'entre eux. Ils souffrent de douleur pour pratiquement un tiers d'entre eux. Ils souffrent de symptôme respiratoire pour à peu près 15% d'entre eux. Nous ne disons pas que ce sont des patients qui vont parfaitement bien. Ce sont des patients qui ont des symptômes.

Quand on regarde la sécurité de ce produit, c'est là que le bât blesse. C'est un produit de charme sur lequel il n'y a aucun problème de sécurité. Pourquoi ne pas le donner plutôt ? Mais là, on a beaucoup d'effets indésirables (on en a plus que deux fois plus dans le bras Vandetanib que dans le bras placebo. Ce à quoi on se serait attendu si cela avait été équilibré. Notamment un certain nombre d'évènements qui sont sérieux avec des « rash », avec des problèmes gastro-intestinaux). Traiter des patients qui souffrent de diarrhée et

leurs coller des problèmes gastro-intestinaux n'est pas forcément une bonne idée ; surtout chez ceux qui n'avaient pas de diarrhée au départ. Donc on n'est pas sûr qu'on traite les symptômes avec ce médicament.

En termes de fonction rénale, en termes de QTc, on va revenir dessus. Donc ce médicament n'est pas bien toléré. Quand on regarde le problème du QT (qui est tout à fait emblématique de la tolérance de ce produit) - ce qui est rare - on a six morts subites dont deux dont on est à peu près certain que c'était chez les patients avec un QT très prolongé dans les essais. On ne parle pas de preuves précliniques, d'un élargement du QT. On ne parle pas d'électrocardiogramme chez des patients qui ne se plaignent de rien. On parle de faits cliniques.

Vous avez plus de morts dans le bras Vandetanib que le bras placebo du fait de ces effets indésirables. On n'a pas plus de mortalité globale mais on voit notamment que le QT pose problème.

Donc ce n'est pas un médicament qu'on va donner à tout le monde, à des patients qui ne se plaignent de rien. Le problème du QT c'est que c'est concentration-dépendant. Cela peut survenir tôt mais cela peut même survenir un peu plus tard. Donc ce n'est pas totalement prévisible. Il faut surveiller les patients. En moyenne, c'est 28 millisecondes de prolongation, une médiane de trente-cinq. Vous voyez qu'il y a :

- 91% des patients qui prolongent leur QT,
- 35% qui le prolongent beaucoup,
- 13% des patients dans le bras Vandetanib qui se retrouvent avec un QT supérieur à 500, et
- 3,5% des patients qui passent au-delà de 550 ou qui augmentaient de plus de 100.

Des vrais faits cliniques en termes de QT, sachant qu'il y a eu des morts subites dans les essais.

Revenons sur cette fameuse indication. Globalement, vous aviez un essai, vous aviez à peu près 215 patients qui étaient soit symptomatiques soit progressifs. Si vous regardez ceux qui sont à la fois symptomatiques et progressifs (la patate du milieu) vous avez 126 patients. Vous avez enlevé de ces patients qui étaient soit symptomatiques, soit progressifs, ceux qui n'avaient que des symptômes : 25 (à gauche) ou ceux qui n'avaient que de la progression mais sans symptôme 64. Regardons ce qui s'est passé chez ces patients.

Si je regarde la courbe de Kaplan-Meier, chez les patients qui sont progressifs mais qui n'ont pas de symptôme (la partie droite de mon graphe), vous voyez qu'on ne voit pas grand-chose. Ces courbes sont les vraies courbes en marche d'escalier et les courbes projetées pour essayer de voir ce qui se passe à la médiane en modélisation. Vous voyez que les courbes se croisent même. Allez dire qu'il y a un bénéfice en termes de progression chez ces patients-là qui sont progressifs mais pas symptomatiques. Difficile à dire.

Chez ceux qui sont symptomatiques mais pas progressifs (à gauche de la patate), vous n'avez absolument aucune possibilité de dire quoi que ce soit puisqu'ils étaient tellement peu. Tout ce qu'on peut en dire, c'est que ces patients (symptomatiques mais pas progressifs) on leur donne un médicament qui provoque des symptômes. J'ai de gros doutes de savoir si on leur rend un service quelconque, sachant qu'on risque de remplacer la diarrhée par de la diarrhée ; ou même un patient qui n'a pas de diarrhée par un patient qui a de la diarrhée au prix d'un allongement de QT, etc. Donc on était réticent. Ce qui vous explique la différence. Et pourquoi nous avons exigé de restreindre l'indication aux seuls patients symptomatiques et progressifs, chez qui on a une courbe qui ressemble à la courbe globale ? On prévient progression free survival. On sait que ces patients symptomatiques et progressifs sont ceux chez qui l'évolution risque de basculer et de raccourcir la durée de vie, moyennant quoi, on n'a pas vu quoi que ce soit sur l'overall survival. Mais l'essai n'était probablement pas assez puissant pour le démontrer, pas assez prolongé.

Je passe à la deuxième question. On a fini par restreindre l'indication beaucoup plus sévèrement. Cela fait deux fois moins de patients que ce qui a été fait par la FDA. On n'a pas dit progressif, on a dit agressif. C'est une petite nuance qui était suggérée par les oncologues. Je reviens à la mutation RET. On avait dans les 331 patients randomisés, 10% qui souffraient de pathologie héréditaire - Mme NOWAQ reviendra là-dessus - 90% de pathologie sporadique. On peut tester une mutation qui est un réarrangement qui s'appelle la mutation RET. Cette mutation RET peut exister sous plusieurs formes et affecter différents exons. Vous voyez 10, 11, 13, 14, 15, 16. Les plus fréquents sont l'exon 16, c'est la M918T. C'est la plus commune et c'est celle qui rencontre le plus souvent de mutation chez les cancers sporadiques de RET. Vous faites muter RET, notamment dans M918T, pas muter RET du tout.

Quand on regarde les résultats de l'essai, je me cantonne à un sous-groupe. Les patients chez qui on avait démontré (colonne de gauche) qu'il y avait une mutation RET, RET positif, normalement c'est un traitement ciblé qui s'adressait à cela. Le labo, petit à petit, a élargi son recrutement et ce n'était plus ciblé du tout. Le « hazard ratio » est de 0,45, encore meilleur que dans la population globale. Vous avez 52% de réponses objectives avec une réponse dont la durée est de 22 mois. Chez les patients qui n'ont pas de mutation 918

et chez qui on n'a pas identifié d'autres mutations, on ne s'est pas donné la peine de les chercher. On n'avait pas les moyens. 0,57, cela marche moins bien, avec 28 versus 18 de PFS, 35% de réponses, donc moins bien. Une fois que vous avez une réponse elle est d'une durée tout à fait comparable mais vous en avez moins.

On a envie de se dire, chez les patients pour qui on n'est pas sûr qu'ils sont mutés RET - même à peu près sûr qu'ils ne le sont pas - cela a plutôt l'air de marcher moins bien. Mais on a du mal à savoir à quel point. Je vous explique pourquoi on a du mal à savoir. Même si on a l'impression qu'il y a un bénéfice conservé chez ces patients, on ne saura jamais - on ne sait pas dans le résultat de cette étude - combien de patients étaient réellement RET négatifs. On n'a pas passé tous les exons en revue. Peut-être qu'il y en avait qui étaient mutés quand même. On peut avoir été négatif au moment du diagnostic. Vous savez comme cette maladie est indolente. Au moment où on opère et on fait la biopsie, on peut faire un diagnostic. Personne ne sait si ce diagnostic de mutation va rester vrai au moment où on décide de traiter le patient. Peut-être que le patient acquiert la mutation et que c'est cela qui les précipite vers une évolution. On sait que la mutation RET négative (l'absence de mutation) est plutôt le bon pronostic. On sait que le pronostic est meilleur chez les patients RET négatifs. Ceci dit, il a l'air d'être à peu près pareil une fois qu'il se met à progresser. Avec l'indication qu'on a restreinte, on est à peu près tranquille pour les patients RET. Le problème, c'est qu'on a du mal à préciser la taille du bénéfice avec toutes ces incertitudes.

Donc nous avons décidé au CHMP de donner une AMM conditionnelle. Tout ce roman, j'attire votre attention sur le deuxième paragraphe. Pour les patients chez qui on a un statut pour RET qui est inconnu ou négatif, il est possible que le bénéfice soit moindre. Il faut peser individuellement devant chaque patient le rapport bénéfice / risque avant de traiter. C'est une phrase limitative qu'on a introduite. On s'est beaucoup battu pour obtenir cette limitation qui embarrasse le laboratoire et l'oblige à aller plus loin. On recommande que le traitement soit instauré par un médecin qui, non seulement connaisse la cancéro ou ces malades-là mais aussi sache lire un électro cardiogramme ou ait sous la main quelqu'un qui est capable de monitorer des électrocardiogrammes.

Dernier paragraphe très important : demander au laboratoire de nous faire une étude qui est la condition de l'AMM conditionnelle. A peu près 60% des patients qui sont traités en Europe pour un cancer médullaire de la thyroïde y seront inclus, qu'ils soient négatifs ou qu'ils soient positifs. On comparera le devenir des patients négatifs et des patients positifs pour avoir vraiment une idée de ce qui se passe avec un testing - sur lequel Mme NOWAQ va revenir - bien meilleur que celui des essais. D'une part, il va être aussi exhaustif que possible, d'autre part, on oblige le laboratoire - chaque fois que ce sera possible - à obtenir de la cytologie ou de l'histologie sur un échantillon frais au moment de la décision de traitement. Ce n'est pas toujours possible mais cela l'est souvent.

Je crois que c'était ma dernière diapo. Donc, une AMM conditionnelle très encadrée sur le plan du QT. On a été extrêmement descriptif des mesures à prendre au niveau du RCP avec une mesure post-AMM obligatoire qui est de revenir nous montrer les résultats chez les patients RET.

Si les résultats sont très mauvais chez les patients RET, on fera sauter cette partie de l'indication. Si les résultats sont comparables à ceux des RET, on continue à recommander de tester. Si les résultats sont absolument identiques, on pourra se passer du test.

Je suis disposé à prendre vos questions. Eventuellement, on passe la parole à Mme NOWAQ pour vous expliquer quelles sont les mesures qui peuvent être mises en place pour assurer la qualité du test RET en France après cette AMM.

Mme NOWAQ : Bonjour. Je vais vous parler donc des possibilités d'implémenter à l'échelle nationale la recherche de mutations de RET dans les cancers médullaires de la thyroïde ; donc, via les plateformes hospitalières de la génétique moléculaire.

Pour le contexte - comme il a été rappelé - il y a les cancers de la médullaire de la thyroïde sporadique qui concernent entre 70 à 90% des cas. Chez ces patients, on retrouve une mutation de RET environnant 50% des cas. La littérature n'est pas très précise mais en gros, c'est cela ; donc, avec une mutation très fréquente qui est la mutation M918T qui sera retrouvée dans environ 81% de ces patients. Puis d'autres mutations dans les exons 10, 11 et de 13 à 16.

Donc, dans 20 à 30% des patients, on a un cancer médullaire de la thyroïde héréditaire qui concerne les syndromes MEN2A, MEN2B. Puis, cancers familiaux où là, on retrouve des mutations constitutionnelles. Dans le premier cas, on était sur des mutations somatiques. Ces mutations sont retrouvées dans les exons 8, 10, 11 et 13 à 16.

En ce qui concerne les recherches des mutations constitutionnelles de RET. Elles sont effectuées à l'heure actuelle sur le territoire national via le dispositif génétique. C'est un dispositif qui concerne les

prédispositions héréditaires au cancer qui organise sur le territoire un réseau de consultations génétiques et de laboratoire et qui prend en charge à la fois les cas index (les patients atteints de cancer et leurs apparentés). Le but d'identifier les patients avec une mutation constitutionnelle de ces gènes, c'est, bien entendu, de prendre des mesures de prise en charge spécifique des personnes porteuses de ces mutations.

Au niveau des laboratoires. Vous avez 25 laboratoires génétiques en France. Parmi ces laboratoires, 10 laboratoires effectuent plus précisément la recherche des mutations de RET (des mutations constitutives) et effectuent pour la plupart d'entre eux le séquençage des exons 8, 10, 11 et 13 à 16.

Là, vous avez les 10 laboratoires qui effectuent ces tests.

Au niveau des données. En 2010, au niveau des cas index, il y a eu 390 recherches de mutation constitutionnelle de RET avec 55 patients identifiés. On est sur un taux de mutation de 14%. Puis, chez les apparentés, 210 avec 77 patients identifiés. On est sur un taux de mutation de 37%.

Si on s'intéresse, toutefois, à la génétique somatique et à la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs, elles se font via le programme des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Ce dernier est un programme mené en partenariat avec l'INCa et le ministère de la santé depuis 2006. Là, l'objectif était :

- d'assurer une équité d'accès à ces tests moléculaires pour tous les patients d'une région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge, que ce soit un CHU, un CLCC, une clinique, un hôpital général,
- d'assurer, bien entendu, des tests de qualité et pour toutes les localisations tumorales concernées, que ce soit les hémopathies ou les tumeurs solides.

Sur la carte, vous voyez qu'à ce jour, il y a 28 plateformes qui sont soutenues par l'INCa et la DGES (Direction Générale de l'Éducation Supérieure). On est sur un maillage régional avec une plateforme, dans la plupart des cas, une plateforme par région.

Typiquement, une plateforme c'est un regroupement de laboratoires qui peuvent être situés dans plusieurs établissements de santé des CHU, CLCC. L'ensemble de ces laboratoires sont capables de réaliser des tests nécessaires, que ce soit des tests d'hybridation in situ, de recherches de mutation, de délétion, d'amplification, etc. Puis, pour les tumeurs solides, on est sur la particularité d'avoir une multidisciplinarité entre pathologistes et biologistes.

Au niveau des modes de financement de ce programme. On est sur des financements à la fois INCa et par enveloppe MIGAC avec une première phase de structuration qui a démarré en 2006-2007 et des relais par enveloppe MIGAC. Puis, 2008, on est plutôt sur des financements d'actions spécifiques comme la recherche de mutation de kirase dans le cancer colorectal ou de GFR dans le cancer du poumon avec un mécanisme qui est... des financements d'impulsion de l'INCa, un suivi rapproché de l'activité pendant cette première année à la fois de la performance de la réalisation du test. Ensuite, un relais par des financements récurrents de la DGES.

Pour vous donner très brièvement quelques données d'activité de ces plateformes. On prend par exemple l'exemple du test kirase dans le cancer colorectal. On voit que ces plateformes sont capables de mettre en place un accès rapide à ces tests moléculaires avec l'AMM en 2008, dans le colorectal du Panitumumab uniquement pour les patients avec une forme sauvage de kirase dans leur tumeur, un financement INCa. Sur le graphique, vous voyez la progression de l'activité qui a été très importante. On est passé de 1 000 patients en 2007 à plus de 17 000 en 2009. Puis, entre 2009 et 2010, une stabilisation de l'activité qui montre qu'on a atteint une phase d'équilibre.

Puis, un zoom particulier sur l'assurance qualité des tests réalisés dans ces plateformes. Plusieurs actions qui sont menées :

- d'une part, des guides de bonnes pratiques, puis
- plus récemment, la mise en place d'un programme d'évaluation externe de la qualité pour trois tests emblématiques qui sont BCR-ABL, KRAS et EGFR, et
- l'extension de ce programme pour d'autres tests dans les prochaines années, enfin
- une valorisation des données qui sont issues de ces plateformes avec la mise en place de bases de données qui recueillent des données issues de ces plateformes et à la fois du suivi de ces patients. Ce qui est le cas dans le cancer du poumon et le mélanome à ce jour.

Si on vient au cancer médullaire de la thyroïde et au nombre de patients qui seraient susceptibles de bénéficier de ce test, si on considère que les cancers médullaires de la thyroïde représentent 8% des

cancers de la thyroïde, on est sur environ 530 nouveaux cas par an. C'est donc un test qui s'adresserait aux patients au stade métastatique comme il a été expliqué plus haut. Si on considère les données de la littérature, c'est assez impressionnant. On peut estimer à 40% des patients qui sont, soit métastatiques d'emblée, soit qui vont être en rechute. Ce qui fait qu'on est sur un petit nombre de patients. On serait sur 200 nouveaux patients par an. Mais comme il a été expliqué et que c'était une maladie indolente, on va se retrouver avec des patients qui sont prévalents dont il est difficile d'expliquer le nombre, avec sans doute un pic d'activités probable dans les premiers mois pour tester l'ensemble de ces patients.

Au niveau de la stratégie diagnostique. Elle semble assez claire. Faire d'emblée la recherche de la mutation ponctuelle M918T chez tous les patients ; puis, pour les patients chez qui ce serait négatif de faire un séquençage plus exhaustif des exons 10, 11 et 13 à 16.

Pour conclure, le dispositif des plateformes de la génétique moléculaire. La mise en place au niveau national de la recherche des mutations de RET dans les cancers moléculaires de la thyroïde est tout à fait possible. On est sur un nombre plus élevé de tests comparé à des localisations tumorales plus fréquentes comme le cancer du poumon ou le cancer colorectal. Ce qui impliquerait, par contre, une organisation particulière de regrouper sur test - sur un nombre réduit de plateformes - pour ne pas diluer l'activité sur le modèle de ce qui est fait actuellement des mutations KIT et PDGFRA dans les tumeurs gastro-intestinales. Puis, bien entendu, la nécessité d'allouer un financement spécifique INCa pour mettre en place.

Je vous remercie de votre attention.

M. VITTECOQ : On voit qu'on est sur une prise en charge qui est extrêmement ciblée et quasiment au cas par cas, enfin. C'est l'évolution de la cancérologie moderne.

M. LECHAT : Juste une question. Merci beaucoup, c'est tout à fait important.

Je suis surpris, vous avez donné 14% de patients mutés pour les... donc, assez peu. M. DEMOLIS, pour toi, c'était plutôt 50% ?

M. DEMOLIS : C'était plutôt de l'ordre de 50/50 mais cela dépend peut-être de la façon dont on les décrit.

Mme NOWAQ : Sur les 14%, sur les patients en mutation constitutionnelle donc, ils arrivent sur critères familiaux dans les consultations. Là, pour les non-familiaux, à ce jour, ce n'est pas réalisé. On n'a pas donné les données de la littérature. C'est variable. On est autour de 50% sur les cas sporadiques mais avec des données variables d'un article à l'autre. Là, en France, on n'a pas de données. On a juste des données constitutionnelles.

M. MARANINCHI : J'ai une question de cuisine puisqu'on parle des financements. Dans la mesure où on a prescrit au laboratoire une obligation spécifique liée à l'AMM conditionnelle de suivre 60% des patients et de les tester dans la mesure du possible, on demande la décision diagnostic. Ce sera à eux de prendre en charge les tests qui sont faits dans le cadre de cette étude. Cela va peut-être nous aider au niveau du financement. Ne pas oublier de se retourner vers eux à ce moment-là.

M. VITTECOQ : Petite approche réglementaire justement. Sur le statut des tests, le dispositif français a été public, indépendant des laboratoires pour éviter justement des batailles sur le commerce des tests et la qualité des tests et au moins assurer leur financement. Ce débat n'est pas du tout réglé ni aux Etats-Unis ni ailleurs en Europe. Une firme peut faire des tests un peu où elle veut.

L'approche qui a été faite sur la génétique française que cela soit la génétique constitutionnelle (dans la loi), soit la génétique somatique (sur laquelle on n'a pas légiféré), c'est de s'appuyer sur la liberté d'accès à ces tests sur tout le territoire. Ce qui n'empêche pas la firme bien évidemment de financer des organismes d'Etat. Par contre, de ne pas imposer... pas que des firmes prennent une attitude de monopole en disant : « j'ai le test et le produit ». Non, c'était juste un petit point. Mais je partage ton avis. Il serait quand même légitime que la contribution obligatoire que vous rendez arrive aussi quelque part dans les caisses de l'Etat. Comment ? Après, c'est un tuyau un peu plus compliqué mais c'est jouable.

M. BERGMANN : J'ai l'impression qu'il y a une double hypocrisie dans tout cela. On dit, en gros, finalement, cela marche même qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas la mutation mais on aimerait bien quand même restreindre. Alors qu'en fait, cela marche. Puis, on demande à la firme de donner des données, de les financer et de faire le travail. Eux, ils ne vont pas le faire avec une bonne volonté évidente puisque ces données ne peuvent être que pour conduire à une restriction du champ de l'AMM. Donc, est-ce que ce n'est pas candide de croire qu'ils vont se précipiter pour fournir la donnée qui va leur tirer une balle dans le pied ? Est-ce que là, on n'est pas hors du cadre d'une AMM ? On est plutôt dans le cadre d'une demande complémentaire d'études qui pourraient peut-être être faites de façon indépendante. Mais j'ai peur qu'on n'ait pas les résultats avec une rapidité exemplaire. Je serais le labo, je ne me dépêcherais pas.

M. DEMOLIS : Tu nous parles dans ce cadre réglementaire qui est le cadre de l'AMM conditionnelle. C'est-à-dire qu'ils ont obtenu leur AMM à condition de nous préciser : quelle était la taille du bénéfice chez les patients RET négatifs ?

On pourra toujours dire, après, la sanction potentielle est de faire sauter l'AMM s'ils ne viennent pas nous apporter les données qu'on exigeait. Mais jamais, personne ne le fera.

On a d'autres armes pour les obliger à faire cette étude.

- La première arme, c'est les phrases qu'on introduit tout au long du RCP pour dire : « faites attention avant de traiter un patient RET négatif. On n'est pas sûr que le bénéfice soit aussi important que chez les patients qui ont la mutation ».
- L'autre arme qu'on a, c'est que, pour l'instant, avec l'étude qu'on a faite, le laboratoire va être obligé de payer un nombre important de tests sous une forme ou sous une autre. Mais je pense qu'une majorité des pays et des investigateurs vont exiger que les tests soient pris en charge par le labo. Ce qui est une épine dans leur pied. Ce qu'ils espèrent, c'est que quand on aura les résultats chez les RET négatifs, cela peut être trois choses. Le pire - qui n'est pas forcément certain - je ne sais pas l'impression que me donnent les résultats, c'est que cela ne sert à rien. Les RET négatifs, on les fait sauter de l'indication. C'est le pire qui pourrait leur arriver. Je comprendrais tout à fait qu'ils ne veuillent pas faire l'étude. Ce qui me paraît plus vraisemblable, c'est qu'on va tomber sur un résultat qui va être : cela marche moins bien chez les RET négatifs mais cela marche quand même. On va se retrouver exactement avec le même RCP qu'on a là, mais dans le cadre d'une AMM qui serait une AMM pleine et entière. Le laboratoire se sera débarrassé du test RET. A mon avis, enfin, payer le test RET même s'il est toujours prescrit ; cela va quand même pas mal les soulager d'en arriver à ce résultat-là. Le best skies scénario, c'est que la différence entre les RET plus et les RET moins sera suffisamment peu ample pour que cela ne vaille pas le coup de dépenser de l'argent à faire le test. Le laboratoire sera très content.

Donc, je pense qu'ils ont une carotte et un bâton et que cela devrait faire avancer les certifications.

M. LECHAT : Un commentaire complémentaire sur le QT. La toxicité sur le QT et sur les morts subites, c'est du jamais vu à ce niveau-là. Six morts subites dans un dossier de développement par prolongation de QT avec des moyennes de 28 millisecondes et X% de (j'ai plus les pour cent), au-delà de 500 millisecondes, on sait que cela commence à devenir torsadogène. On a la démonstration. Là, c'est quasiment un dossier de référence, de contrôle positif des médicaments qui prolongent le QT à risque arythmogène. Mais c'est du jamais vu six morts subites. Je ne le savais pas. Je n'ai plus en tête le dossier préclinique. Peut-être Florence ou Alexandre, en préclinique, qu'est-ce qu'on avait ? C'était sur les canaux potassiques. Je ne l'ai plus en tête.

M. CLAUDE : Dans le dossier préclinique, on avait la preuve que la brochure investigatrice au cours des essais cliniques mentionnait l'allongement du QT dans les effets indésirables potentiels. On a eu de découvrir, au moment de la soumission d'AMM, que ce n'était pas quelque chose qui était forcément mis en exergue dans le RCP proposé par le laboratoire.

M. LECHAT : Mais la question c'est en préclinique, quelles étaient les données ? Je pense qu'il y avait aucun doute là-dessus...

M. ROUVEIX : Sur ce que dit M. LECHAT, on a fait passer à la trappe des dossiers pour des raisons de QT bien inférieur à celui-là. Fluroquinolone, cela pose quand même des problèmes...

M. ROUVEIX : ... J'ai du mal à comprendre le raisonnement des gens de la commission. Pour une maladie qui ne tue pas mais, certes, qui entraîne énormément... Si ces gens-là meurent... Non ! Je comprends bien mais toute proportion gardée, s'il y a 90% d'élévation de ce QT avec un effet torsadogène très fort, comment cela a été discuté ?

M. DEMOLIS : Comment cela a été discuté ? Il y a deux questions, le comment c'est comment est-ce qu'on s'y est pris techniquement. Avant de prendre la décision finale, il y a un SAG (un comité d'experts externes) qui a été convié à réfléchir sur l'indication éventuelle qu'on pourra accorder à Caprelsa.

Ce qui était assez original, c'est que ce SAG a mélangé des oncologues tout venant, des gens qui étaient spécialistes du cancer médullaire de la thyroïde et des gens qui étaient des spécialistes du QT. Donc, il y a eu une discussion commune. Il n'y a pas eu le QT d'un côté et la cancérologie de l'autre. Donc, c'est une conclusion qui a été prise par des gens qui se sont parlés et qui se sont entendus.

Cette maladie, effectivement, est malgré tout sévère. On n'est pas en train de parler de quatrième ligne métastatique du cancer du sein. On entend parler quand même d'un cancer. On a restreint l'indication suffisamment pour qu'on se mette à parler de patients qui, effectivement, sont en danger. En fait, on est

assez content d'avoir épluché l'indication au maximum et d'avoir dit symptomatique et agressif et de faire en sorte que des patients qui ne méritent pas le traitement ne le reçoivent pas.

Par ailleurs, on a encadré le RCP d'un certain nombre de précautions qui sont supérieures à celles qui avaient été prises dans les essais cliniques. Avec ça, on espère qu'on va arriver à limiter les dégâts. On a limité l'indication des patients qui la méritent vraiment et on a pris des précautions qui font qu'on est autant rassuré qu'on peut l'être avec un médicament qui présente ce danger-là. On pense que le rapport bénéfice / risque est positif. Par ailleurs, il y a un risk management program. Je n'ai présenté tous les détails dont on discute fortement et qu'on surveille.

Comment cela se passe en pratique ? La fameuse étude dont je vous ai parlée où 60% des patients seront inclus, on ne leur demande pas simplement de regarder l'efficacité. On leur demande aussi de regarder en pratique comment cela se passe au niveau de la détection de ces effets indésirables ? Comment cela peut être mis en œuvre en pratique ? Vous avez vu qu'on recommande que ce soit prescrit uniquement dans les endroits où on peut suivre de façon raisonnable les électrocardiogrammes des patients.

M. DIQUET : Je ne vais pas envisager d'aborder le sujet mais cela paraît en première ligne. Le QT, c'est concentration dépendant. La première idée qui vient toujours c'est : si c'est concentration dépendant, d'une certaine manière, c'est dose dépendant : est-ce qu'il faut monitorer la concentration ? La dose n'est probablement pas la même pour tout le monde.

De même sur les plateformes. On pilote - comme cela nous a été présenté - à côté des plateformes ; en général, il y a des unités qui sont spécialisées là-dedans. On peut peut-être co-monitorer les concentrations.

M. DEMOLIS : La question de la dose - je ne peux pas revenir sur tous les détails du dossier - fait partie des mesures qui sont demandées à la firme et qui ont été demandées à la fois à la FDA et à l'Europe. Donc, on demande une étude commune de regarder ce qui se passerait avec des doses moindres. On n'est pas certain que la dose de 300 milligrammes proposée aujourd'hui n'est pas un petit peu au-delà de ce qu'il faudrait donner. Peut-être qu'on peut arranger la sécurité du produit sans toucher à son efficacité. Cela fait partie des mesures en follow-up qui sont proposées.

M. VITTECOQ : OK. On arrête là ?

Je l'ai dit tout à l'heure qu'on attendait l'arrivée de M. MARANINCHI pour avoir un point de discussion sur... je veux dire des points d'actualité. Je ne sais pas si cela peut être un débat. En tout cas, j'ai envie d'entendre la direction sur certains.

J'ai deux idées qui me viennent à l'esprit aujourd'hui. D'abord, une. Je vous rappelle qu'aujourd'hui c'est la journée mondiale du sida. Il y a 30 ans, j'étais sur le terrain avec les premiers patients. Il y a eu des grandes choses qui se sont passées en 30 ans. Au jour d'aujourd'hui, des choses sont radicalement différentes. On le doit à la médecine. On le doit à la recherche. On le doit aux patients, à la recherche fondamentale, à la recherche appliquée. Cette maison ici, l'Afssaps a fait des grandes choses. Elle a fait des grandes choses que ce soit en interne, que ce soit avec ses experts externes. La France a été leader en Europe et dans le monde. On a établi des partenariats avec les industriels pour leur apprendre comment il fallait développer les produits. C'est comme cela qu'on a avancé.

C'est comme cela qu'il faut qu'on continue à avancer. Je trouve que la situation actuelle est déplorable. Je crois qu'il faut vraiment - j'ai envie de le dire au nom des malades - à un moment, qu'on change de discours. On acceptait tellement de choses ces temps derniers sur des commentaires abracadabrantesques sur tout le monde qui avait sa vérité, qui comprenait tout...

Nos patients ont besoin d'avoir des nouveaux traitements, efficaces...

On voit la complexité, la difficulté et la façon dont il faut qu'on s'adapte à chaque fois. Ces procès d'intention deviennent, à un moment, intolérables. Je ne vois pas comment on construira un avenir si on reste dans cette dimension-là.

Les événements récents entre autres qui a concerné tout ce qui a été dit sur Mme REY-QUINIO me paraît être tellement loin de la réalité. Mme REY-QUINIO est quelqu'un qui est extrêmement estimable. Je ne la connais pas pour travailler avec elle au quotidien mais je l'ai vu. Il faut, à un moment, qu'une institution, pas seulement la direction de l'agence mais la société comprennent qu'il n'y a rien à gagner à faire des procès d'intention. Des choses doivent être évaluées bien sûr et la direction a ses décisions à prendre mais que ces chasses aux évaluateurs ou aux experts cessent... Comment va-t-on construire l'avenir dans les prochains mois avec cela ? Si les articles de journaux sont déjà prêts pour les prochains experts des différentes commissions, je ne vois pas comment cela va se passer en fait.

J'avais envie d'entendre le sentiment de la direction sur ce point-là même si c'est un peu dur mais...

M. MARANINCHI : Je suis venu pour cela et je te l'ai demandé parce que c'est un moment grave. Je reste déterminé à agir pour redonner la confiance méritée dans notre système de sécurité du médicament, qui va évoluer, qui va se renforcer. Tu fais bien de rappeler l'histoire et de rappeler que cette agence, que le mouvement d'interface entre chercheurs, pratiques, transferts devant les patients en ce 1^{er} décembre ont permis d'énormes avancées.

Nous assistons, malheureusement ce n'est pas nouveau mais c'est un retour qu'on croyait passé à une réactivation de haine et de radicalisation contre l'agence, surtout contre son évolution. L'agence qui, avec vous – et je tiens à vous saluer tous (les experts internes et externes) parce qu'il y a eu des ambiguïtés apparemment par la presse – œuvre au quotidien, prend des décisions courageuses. Ceux qui ont le courage de regarder aussi les commissions d'AMM que nous diffusons sur vidéos peuvent regarder comment sont prises les décisions. Ce ne sont pas des décisions qui sont guidées par des quelconques intérêts. Ce sont des décisions guidées exclusivement par la sécurité des patients.

Je voudrais saluer les collègues internes d'abord si vous le permettez et notamment Mme REY-QUINIO ; mais aussi d'autres et tous les autres. C'est tout le monde qui est flingué - et flingué personnellement - car c'est moi qui assume la responsabilité. Je l'assume pleinement et entièrement. Je dois témoigner de la réalité de la prise de décision qui n'a été en fait que dans l'intérêt de la sécurité des patients exclusivement. Vous en avez de nombreuses preuves. Vous avez vu que Philippe, son équipe, tout le monde, toute l'agence ne se battent pas - contrairement à ce que la rumeur fait circuler - pour enregistrer plein de produits. Vous avez une illustration aujourd'hui pour ceux qui ont le courage aussi de regarder des faits. Mais aujourd'hui, on peut faire marche arrière pour dire que toutes les décisions sont notre seule préoccupation dans la décision : c'est la sécurité des patients. Cela a débouché sur un certain nombre de retraits, de suspension, qui sont portés à l'échelle internationale et mondiale.

Il se peut que certains ne supportent pas cette démarche. Il se peut que certains - parce que tout cela ne vient pas du ciel - ne supportent pas que l'agence soit engagée fortement sur des valeurs de changement. Nous assistons à une radicalisation au moment où le projet de loi est débattu. C'est à nos parlementaires d'en débattre. Tout de même, Mme REY-QUINIO est humiliée dans la presse, une heure avant que le débat parlementaire commence sur la révision du projet de loi. Le ministre l'apprend en séance. Tout est public et en particulier le débat parlementaire. Vous verrez que deux heures du débat parlementaire sur le projet de loi sont consacrées à l'agence, à Mme REY-QUINIO – dont je tiens à souligner le courage et la force – de façon humiliante et scandaleuse, comme si le débat public était aussi important. C'est une humiliation scandaleuse, j'en assume la responsabilité. J'ai eu le courage et la fierté aussi d'accompagner un certain nombre de personnes pour qu'elles réfléchissent à réorganiser l'agence pour la rendre plus performante dans le futur.

Il se peut aussi qu'il y ait des gens qui ne veulent pas que l'agence se réorganise. C'est en tuant les personnes directement - parce que ce sont des actes malveillants - que cette résistance dramatique se fait. Je ne parle pas des experts externes. Je vous remercie quand même de votre courage. Vous êtes les premiers à afficher vos opinions directement, à déclarer vos intérêts. Nous n'avons pas peur de le faire et nous le faisons sans honte. Peut-être que cela gêne. Ma détermination est quand même complète. Par contre, je ne laisserai pas humilier les personnes qui travaillent ici de façon nominale. Qu'il s'agisse de Mme REY-QUINIO, qu'il s'agisse de Mme ROUSSELLE, qu'il s'agisse de beaucoup d'autres. Je dis Mme ROUSSELLE puisqu'elle fait aussi l'objet d'un certain nombre d'attaques. Donc j'ai arrêté, pas le processus de réorganisation interne, les approches nominales. Quand on arrive à nommer quelqu'un dans un groupe de travail pour préparer l'organisation de direction moderne – qui devrait survenir dans six mois – et que ces personnes-là font l'objet d'une campagne de presse immonde, on a un problème de compréhension. Donc mon travail, la responsabilité, je l'assume pour toute l'agence avec tous ses agents. Mais qu'on ne se trompe pas, nous continuons. Ce que je ne supporterai pas c'est l'exposition directe des personnes de l'agence. J'assume la responsabilité aussi pour les experts externes. Nous sommes dans une phase de transition vers un futur que le législateur devra arbitrer. Je voulais, au-delà de mon émotion par rapport à cette attitude scandaleuse, rappeler que nous agissons par l'exemple – personne ne conteste ce que nous faisons en réalité – qu'on nous juge sur des faits et pas sur des rumeurs scandaleuses. S'il y a quelqu'un à juger, c'est moi. J'assume cette responsabilité de façon pleine et entière. J'assume la responsabilité de la totalité du travail qui est produit par cette agence. Je ne la laisserai pas se démembrer.

On a compris que la moindre suspicion de nomination allait être regardée pour être détruite. Je m'opposerai à ce processus bien évidemment. J'attendrai que la loi soit installée. Le processus interne de travail de réorganisation nous regarde dans nos responsabilités pour nous préparer à évoluer dans notre organisation. Cette résistance à notre évolution est probablement liée à des gens qui veulent, qui ne tiennent pas à ce que nous soyons efficaces.

Là ce n'est pas de la suspicion mais mon devoir et ma responsabilité est de mettre en œuvre et de façon adaptée. Non seulement, je suis solidaire mais je suis partie prenante et j'assume la pleine responsabilité du travail des personnes qui travaillent à l'agence. Je ne laisserai personne les attaquer nominale. C'est pour cela que je préfère que leur exposition nominale soit retirée. C'est tout ce que j'avais à vous dire.

M. LECHAT : Je voudrais ajouter quelques mots, en tant que directeur de l'évaluation, pour bien entendu soutenir pleinement l'action du directeur général. Attester de mon soutien et saluer le professionnalisme de Mme REY-QUINIO et de Mme ROUSSELLE et de tous les autres, bien évidemment.

Je peux en témoigner, depuis que je suis ici, que nous sommes dans une situation difficile. Nous avons conscience qu'il faut effectivement réorganiser l'agence pour être plus performant et pour agir face aux défis de la santé publique nationale et européenne. Nous sommes obligés de continuer à travailler, au jour le jour, tous les jours, tout en travaillant à cette réorganisation. C'est donc une situation particulièrement difficile et à risque pour l'agence. Compte tenu de ce climat et de cette difficulté de travail, pour mener à bien le projet de réorganisation et le travail quotidien, on est à risque de faire des erreurs ou de faire... d'être sur une urgence de santé publique qu'on n'arrive pas à gérer dans les bonnes conditions. On est extrêmement tendu, on est extrêmement attentif et on est dans une situation particulièrement difficile. Donc, nous demandons le soutien de tous et la solidarité de tout le monde. Je tenais à le dire.

M. VITTECOQ : Je ne pense pas que ce soit nécessaire de faire un débat.

M. LIEVRE : Je remercie M. le directeur d'avoir finalement anticipé largement ce que je voulais dire et l'avoir même grandi. C'était, pour m'exprimer en tant que membre du groupe cardio-thrombose et avec les collègues du groupe qui sont ici, pour exprimer notre soutien, notre confiance à Mme REY-QUINIO. C'est vrai que désigner sans procès des personnes à l'opprobre public est quelque chose qui est absolument indigne d'un Etat de droit.

M. MARANINCHI : Je partage et j'invite tous les accusateurs à regarder des vidéos et regarder les verbatim des commissions d'AMM. On parle de liens d'intérêts avec des firmes, parce que quelqu'un a travaillé il y a 15 ans dans une firme. Cette personne - je la cite, Mme REY-QUINIO - a contribué à remettre en question beaucoup de produits de chez Servier et d'autres firmes avec courage. Je ne juge que sur la réalité et sur les faits. Pour l'instant, les seuls qui s'en sont plaints c'est la firme Servier. J'ai des plaintes, bien évident, de la firme Servier : c'est son usage par rapport à nos commissions filmées, par rapport à des mises en garde qu'on ferait et tout et n'importe quoi. C'est moi qui en assume la responsabilité.

Les seules plaintes que j'ai concernant l'agence, c'est plutôt que nous sommes trop durs avec la firme Servier. Nous sommes justes avec l'ensemble des firmes et surtout avec l'ensemble des produits. Ce qui nous importe dans les produits c'est le bénéfice ; surtout, de limiter leur risque par rapport à la population des patients. Nous le faisons de façon publique. Je vous remercie en tous les cas de vous y associer.

Nous avons encore du travail à faire, long. La loi ne sera en application, elle prend du retard. Elle sera en application dans le courant de l'année prochaine. Nous espérons que cela soit le plus vite possible. Cette situation est insupportable. Mais nous gardons notre dignité. Nous travaillons et nous faisons l'exemple.

Je vous signale que c'est grâce à votre travail, à notre travail, que la loi va marquer des grandes avancées dans le système. Je compte sur vous pour qu'on garde la même attitude digne et ferme. Et en tous les cas, qu'on s'oppose collectivement, systématiquement à toute atteinte publique nominale qui, dans un Etat de droit est insupportable.

Alors je le dis aussi, c'est ma responsabilité. En temps utile, j'exercerai évidemment mes devoirs d'employeur. Pour l'instant, je veux que toutes les attaques portent sur moi-même. Je suis le représentant légal de l'institution. Il est exclu qu'il y ait la moindre attaque sur un agent puisque tous les agents agissent sous ma directe responsabilité. Je ne veux pas être trop long.

M. VITTECOQ : Toute la discussion là, c'est l'expression d'une douleur et d'une frustration. Dire qu'à la limite, je suis convaincu que les membres de la commission d'AMM sont tous prêts à signer ce qu'il faudrait signer, je ne sais quoi. Sur le fond, on est dans une période qui est tellement d'hostilité. Je trouve que cette période m'inspire tellement l'époque du maccarthysme. Il nous faut des listes de gens. Je suis préoccupé par l'avenir. Je renouvelle ce qu'on a dit : il faut qu'on ait une réunion avec les experts en fin d'année, début d'année prochaine parce qu'il y a encore quelques-uns qui ont envie de se dire qu'on peut peut-être encore essayer de construire quelque chose. Mais si on n'arrive pas à définir des règles et à les faire passer, ce n'est pas...

M. MARANINCHI : Soyez sûr que, non seulement nous allons construire, mais nous allons structurer et installer dans la durée. C'est bien parce que nous sommes en train d'y arriver - il faut dire la vérité - qu'il y a un redoublement d'attaques sordides destinées à nous arrêter. Mais ce n'est pas possible.

Quant à notre débat auquel je me suis engagé et que je tiendrai, je souhaite que nous le réalisions après le vote de la loi. Si nous sommes dans un Etat de droit nous, nous y sommes attachés. Enfin moi, je suis sûr que c'est vous aussi. Nous ne pouvons pas polluer le débat des parlementaires. Beaucoup s'en occupent, sans que vous n'ayez à vous en préoccuper. Il faut que la représentation nationale arbitre ce qu'elle attend de cette agence. Nous travaillerons dans le futur. On aura beaucoup de choses à faire ensemble dans le futur.

Il y a aussi des règles de droit d'employeur que je garde. J'entends des rumeurs et comme nous vivons dans des rumeurs, coupons-les ! Dire que sous prétexte qu'on travaille depuis 5 ans, 10 ans ou 15 ans, on est plus apte à travailler dans une institution. Ce n'est pas une règle de droit. Ma responsabilité, c'est de nommer des personnes compétentes, des personnes responsables et qui travaillent avec vous.

Il en est de même pour les débats. Nous les aurons en temps utile quand la loi sera votée et que ces décrets d'application seront mis en œuvre sur la relation de l'agence avec de l'expertise externe. Ne vous y trompez pas. L'agence ne peut pas fonctionner sans expertise externe. Elle doit renforcer ses moyens pour questionner l'expertise externe. Cela sera fait de façon transparente et structurée pour que nous sortions de ce type de débat. La bonne nouvelle c'est que - vous l'avez déjà expérimenté - tout cela sera transparent et public de façon à ce que toutes nos décisions soient assumées pleinement avec le maximum de compréhension et sans un consensus total. C'est un revirement que nous ferons. Cela m'a été demandé et puis vous imaginez qu'en séminaire interne aussi c'est important. Donc je vous demande qu'on respecte le processus législatif. D'autres s'emploient à ne pas le faciliter, ce n'est pas notre sujet. La représentation nationale tranchera sur : quelle est la texture du projet de loi et comment devons-nous travailler ?

C'est une recommandation de ma part. Mais je m'engage que dès que cela sera fait, nous aborderons publiquement et en séminaire le travail et l'expertise par rapport à ce projet de loi : comment faisons-nous concrètement ?

M. VITTECOQ : Il vaut mieux ne pas faire de débat. On regarde la Néosynéphrine.

- **Pneumologie, orl et ophtalmologie**

Evaluateur de l'Afssaps : Il s'agit d'une demande de modification de la formation pour de la Néosynéphrine à 10% en collyre. Cette demande s'inscrit dans la suite des enquêtes de pharmacovigilance qu'il y avait eu sur :

- d'une part les mydriatiques atropiniques, et
- en 2011, sur, la phényléphrine qui est un mydriatique non atropinique.

Cette demande, pour ce dosage 10%, la mesure la plus importante c'est de le contre-indiquer chez les enfants de moins de 12 ans. Ensuite, le RCP a été renforcé aussi - sur recommandation de la pharmacovigilance - pour que les praticiens et les patients comprennent bien que même si c'est un collyre, il y a un passage systémique de ce collyre et qui peut aboutir à des effets indésirables sévères de type cardiologique. Toutes les mesures qui ont été prises ont été faites pour essayer de renforcer la sécurité d'administration de ce collyre.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des commentaires particuliers ?

- **Médicaments de cardiologie et thrombose**

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour. On souhaite, en fait, informer la commission d'une variation de type 2 d'Actylise, dans le cas d'une procédure européenne et déposée par les laboratoires Boehringer Ingelheim.

Cette variation concerne l'indication traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aigüe. Elle vise à étendre la fenêtre d'administration de cette spécialité jusqu'à 4h 30 au lieu de 3h dans l'AMM actuelle après l'apparition des premiers symptômes.

Cette demande d'extension de la fenêtre thérapeutique se fonde notamment sur les résultats de l'étude clinique ECASS III, appuyée par des données issues d'une étude observationnelle de registre.

Pour information, l'extension de fenêtre semble déjà être une réalité dans la pratique clinique en France. Les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) relatives à la prise en charge de l'AVC (Accident Vasculaire Cérébral) datées de 2009, préconisent la thrombolyse dans cette fenêtre, tout en précisant bien entendu qu'elle doit être effectuée le plus précocement possible.

Par ailleurs, à cette extension de la fenêtre thérapeutique - dans le cas du plan national AVC 2010 – 2014 et plus particulièrement la nouvelle organisation des filières de prise en charge de l'AVC en cours d'élaboration

en concertation avec la DGOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins) - l'AFSSAPS a proposé et obtenu au cours de l'instruction de cette variation de modifier le RCP afin d'élargir la possibilité de prescription aux médecins non neurologues en substitution à la mention du RCP en limitant l'administration du traitement aux seuls médecins spécialistes en neurologie par la mention « l'instauration et le suivi du traitement doivent s'effectuer sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie et non en vasculaire ».

J'explique pourquoi cette demande de l'AFSSAPS vise à modifier ces conditions d'utilisation. En effet en France, bien que les conditions de prescription et de délivrance d'Actylise soient médicalement réservées à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence, les dispositions initiales du RCP de cette spécialité précisaient que seuls les médecins spécialistes en neurologie étaient autorisés à prescrire ce traitement dans l'indication de l'AVC ischémique à la phase aiguë. Or, la compétence d'autres praticiens, l'inégale répartition et l'insuffisance de spécialités et d'unités spécialisées en neurologie prenant en charge les AVC, la nécessité de d'intervenir rapidement après l'apparition des symptômes et le recul désormais disponible sur l'utilisation d'Actylise dans cette indication permettent d'envisager d'autres autorisations d'utilisation sous le contrôle de médecins non neurologues, mais expérimentés et formés en pathologie neuro-vasculaire.

Cet assouplissement qui vise à des conditions d'utilisation lèvera les contraintes qui faisaient obstacle jusqu'alors, à l'amélioration de l'accès des patients éligibles au traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique à la phase aiguë. Cet accès étendu sera, en outre, mis en place et encadré par de nouvelles modalités d'organisation des filières d'urgence neuro-vasculaire en cours d'élaboration par la DGOS. Il s'agira de mettre en place une organisation d'une filière en étoile des établissements de proximité éligibles autour de l'UNV (Unité Neuro-Vasculaire) de référence (unité de neuro-vasculaire référante) afin de réaliser un maillage du territoire permettant à chacun d'avoir un accès à une prise en charge de qualité en termes de délai de sécurité.

Cette organisation s'appuiera notamment sur la mise en place d'une communication directe par télé-médecine associant les outils de vidéoconférence et de télé-radiologie entre services d'urgence de l'hôpital de proximité et l'UNV référante. Elle s'appuiera également sur la formation des équipes à l'utilisation des agents thrombolytiques.

Pour information, l'HAS (Haute Autorité de Santé), également dans les recommandations de 2009, avait anticipé l'évolution de la pratique en préconisant que : « les établissements ne disposant pas d'une UNV l'indication de la thrombolyse doit être portée avec téléconsultation par télé-médecine du médecin neuro-vasculaire de l'UNV, où le patient sera transféré après thrombolyse », qui était bien sûr une recommandation hors AMM.

Cette procédure, cette variation s'est terminée favorablement le 27 octobre 2011 au niveau européen, avec les principales modifications que je viens d'énumérer à savoir : l'extension de la fenêtre thérapeutique à 4h 30 et une possibilité de prescription et d'administration par des médecins non-neurologues.

Les principales mesures de suivi et de surveillance faisant suite à cette variation sont l'engagement de la firme de mettre en place une étude européenne observationnelle de registre qui s'appuiera sur un registre déjà existant qui visera à évaluer les risques de thrombolyse tardive ; c'est-à-dire supérieur à 4h 30 dans la pratique clinique.

C'est une étude qui visera à inclure un millier de patients. En plus de cette mesure-là, il y aura le suivi de pharmacovigilance habituel mais - comme mes collègues du département de pharmacovigilance pourraient détailler - une surveillance au fait du risque d'administration tardive du risque hémorragique et du risque de réaction d'hypersensibilité.

M. VITTECOQ : L'observatoire de suivi, en fait, il y en a déjà un qui existe ? La question que je pose quand j'entends parler d'Actylise c'est : est-ce-que le dossier a plus avancé par rapport à avant, en termes d'efficacité et de gestion du risque M. LIEVRE ?

M. LIEVRE : Ce sont les résultats de l'étude ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study) qui ont permis d'étendre la fenêtre de tir, si j'ose dire. Il faut rappeler que la thrombolyse à phase aiguë de l'AVC, c'est quelque chose qui a déjà pas mal d'années. Les premières études avaient validé une intervention extrêmement rapide, dans les trois heures après vérification par scanner ou IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) de l'absence d'hémorragie. On est dans une situation dans laquelle il y a une interaction extrêmement forte entre l'efficacité du médicament et l'organisation du système de santé. Il faut, en trois heures, faire le diagnostic, transporter le malade, réaliser l'imagerie et prendre la décision de traitement. Ce qui fait qu'il y avait une recherche d'une fenêtre de traitement un peu plus large. Alors, il y a eu l'étude ECASS et plusieurs études qui n'ont pas validé le traitement au-delà de trois heures. L'étude ECASS III l'a fait. Il y a une méta-analyse qui est parue en 2011, dans le Lancet, qui montre bien les différences d'efficacité qui décroît avec le temps alors que le risque hémorragique augmente. Donc, on a, de 0 à 90 mn

dans la méta-analyse. On se retrouve avec un odds ratio à 2,55 sur le score de « Rankin » modifié qui permet d'évaluer l'état neurologique du patient qui sort de l'hôpital. Ce traitement n'a jamais prétendu diminuer la mortalité. C'est clair. On a 2,55 de 0 à 3h, ensuite de 91 à 180 mn, on tombe à 1,64 et dans la phase ultime, 180 à 270 mn- 270 c'est quatre heures et demie - on passe à 1,34. On a un bénéfice qui se rétrécit. Parallèlement, le risque d'hémorragie - dont l'hémorragie cérébrale - augmente. Il y a un moment, quatre heures et demie est probablement le moment ultime où on peut espérer encore gagner quelque chose. L'intérêt, c'est que cela permette sans doute de rattraper un certain nombre de situations qui n'étaient pas éligibles au traitement du fait de l'organisation des soins, du fait de l'éloignement des malades, du fait du retard mis au diagnostic initial et à la mise en œuvre de l'imagerie.

M. TRINH-DUC signalait dans la discussion qu'on a eue ce matin qu'évidemment, le RCP actuel comporte un danger potentiel qui est celui de donner l'impression qu'on a le temps et que finalement, on a jusqu'à quatre heures et demie et le risque est de ne pas se presser suffisamment pour être dans la meilleure période de zéro à trois heures.

Le RCP tente quand même d'inciter. On nous dit en 4. 1 : « le traitement doit être instauré le plus tôt possible », posologie « instaurée aussi tôt que possible ». Il est certain que cette extension d'AMM devrait s'accompagner d'un renforcement de l'information des utilisateurs sur la nécessité toujours existante de traiter le plus tôt possible et que finalement trois heures à quatre heures et demie, c'est mieux que rien mais ce n'est pas idéal.

M. TRINH-DUC : Le fait qu'il y ait eu les recommandations de la HAS en 2009, dans lesquelles il est précisé que la thrombolyse pouvait être faite jusqu'à quatre heures et demie, il est indiqué entre parenthèses : or, AMM, a entraîné des modifications de pratiques incontestables. Avant ce fameux délai de trois heures était vraiment la course contre la montre pour emmener le patient jusqu'au scanner pour avoir le diagnostic. Ce qui fait que maintenant, depuis cette application-là, même les neurologues ont un petit peu oublié le fait que, plus le temps va passer, plus l'efficacité va diminuer et plus le risque de saignement va se majorer. Est-ce que c'est encore efficace entre trois heures et quatre heures et demie ? Mais les études montrent que oui. A notre niveau, est-ce qu'aujourd'hui on peut émettre, pas dans les précautions d'emploi mais réellement dans l'indication, que vraiment il y a une différence entre avant trois heures et après trois heures. Comment peut-on l'écrire ? Si on le valide tel quel, on entérinera les recommandations. Même si les recommandations précisent jusqu'à quatre heures et demie, au niveau preuve il y avait marqué accord professionnel le fait que cela soit fait précocement soit nécessaire c'est un niveau A. Pour quelqu'un qui lit les recos, cela parle. Après, dans la pratique quotidienne, ces recos-là, on a tendance à les oublier et petit à petit il y a un glissement des usages et cette volonté à gagner du temps va avoir tendance à s'émousser. Une heure et demie c'est colossal. Trois heures c'était compliqué. Quatre heures et demie, cela laisse quand même un petit peu de marge même si on a dit : le consentement de la famille n'est plus vraiment indispensable ; même si on a assoupli un peu les choses. Au niveau du traitement, j'ai quand même l'impression que ce n'est pas souhaitable. En tout cas je ne sais pas comment il faut le rédiger mais il y a des précisions à apporter, plus que dans les précautions d'emploi.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il ne suffit pas de marquer quelque part que le rapport bénéfice / risque est temps dépendant ? C'est-à-dire qu'au-delà d'une certaine heure, il y a probablement encore une petite part de bénéfice mais... Cela me rappelle beaucoup l'histoire des traitements antirétroviraux postexposition ; c'est-à-dire qu'il faut que ce soit tôt, bien entendu. Mais on ne sait pas très bien et on a envie de dire : le plus tôt possible est le mieux. Après, le problème c'est la mise en application dans la chaîne de soin qui est très compliquée.

M. BERGMANN : un mois d'antirétroviraux, on a une exposition brève, ce n'est pas très grave. Là, une fois que tu as fait l'hémorragie cérébrale...

M. VITTECOQ : Mais le rapport bénéfice / risque évolue avec le temps.

Evaluateur de l'Afssaps : Pour préciser dans le RCP que vous avez eu bien sûr consultation. C'est vrai qu'on a en 4. 1 - donc c'est vraiment dans les indications thérapeutiques - un encadré sous l'indication fibrinolytique de l'AVC qui note ce qui suit : « l'effet du traitement est dépendant du temps ». Etant dépendant par conséquent, plus le traitement est administré précocement, plus la probabilité de résultat clinique est favorable. Après, on avait des résultats à trois heures et quatre heures trente. Le message est assez clair. Après, on aurait peut-être pu mettre trois heures, quatre heures trente, etc. On a essayé de trouver un compromis. C'est un travail européen qui permet de répondre à toutes les possibilités, toutes les situations. On est arrivé sur ce compromis-là mais je comprends bien la problématique est tout à fait partagée par les experts en effet. Plus on traite tôt, plus c'est efficace.

Juste deux points sur les étapes prochaines : communication. Certainement, c'est à définir en collaboration avec la direction de l'agence. Il faut en effet communiquer autour de cette évolution. C'était déjà prévu.

L'évaluateur, je pense, l'a mentionné. Il y a quand même deux conséquences très brièvement. Actilyse va être... Cette nouvelle fenêtre va être encadrée. La firme va faire une étude européenne des mesures de cette ouverture. En France, comme vous le savez, il y a un plan AVC français. Là, c'est une autre dimension et nous avons un rendez-vous le 8 décembre à la DGOS. En effet cette possibilité d'ouverture de l'utilisation d'Actilyse doit être prise en compte au niveau national ; que ce soit avec les nouveaux prescripteurs. C'est la prochaine étape. Nous irons, en collaboration avec la pharmacovigilance à cette réunion à la DGOS pour l'évaluation des pratiques et dont l'utilisation d'Actilyse. C'est tout ce que je voulais ajouter.

M. VITTECOQ : On a une idée des chiffres que cela représente ? Combien par an de patients reçoivent l'Actilyse pour un AVC ?

M. TRINH-DUC : Cela dépend des régions en fait. Il vaut mieux faire un AVC à Paris que... C'est très structure dépendant, effectivement.

Evaluateur de l'Afssaps : En 2005 en France, en fait, cela a été estimé à 1% des AVC potentiellement éligibles à une thrombolyse qui ont été thrombolysés. On avait estimé justement qu'il y avait une marge où en Ontario on a un taux de thrombolyse qui est de l'ordre de 30%, pour voir en petit peu la marge de progression qui... et pourquoi le plan AVC vise à...

M. VITTECOQ : Ontario cela doit être saison dépendant parce que 30% avec les délais en hiver comme on dit c'est-à-dire trois heures ou quatre heures et demie ?

Evaluateur de l'Afssaps : Sur les délais ? Non c'est une information qui date de... sur un papier de 2005, donc on était sur des délais de trois heures.

M. TRINH-DUC : Je voulais rajouter juste une dernière chose. Dans les recommandations de la HAS de 2009, ils faisaient référence à une étude sur six heures. Une étude qui s'appelait IST 3 et qui disait : on attend vraiment avec intérêt pour réellement valider la proposition d'une thrombolyse jusqu'à quatre heures et demie. Il se trouve que cette étude n'a pas été publiée.

M. BERGMANN : On pourrait peut-être demander à la firme les résultats de cette étude ?

M. TRINH-DUC : Je ne sais pas si..., je ne crois pas que ce soit une étude de la firme. En tout cas, elle n'a pas été publiée.

M. BERGMANN : On peut peut-être demander à « clinicaltrials.gov » où on en est ? Là, tu nous donnes une information majeure. On a une donnée sur la tranche quatre heures et demie - six heures, par le biais de cette étude qui n'est pas dans l'AMM mais puisqu'on va jusqu'à six heures...

M. TRINH-DUC : Pas quatre heures. Oui voilà c'est cela. C'est... On peut avoir... six heures...

M. BERGMANN : Mais justement, une analyse tranche par tranche permettrait peut-être de renforcer notre degré de connaissance de la tranche trois à quatre heures et demie. Je ne sais pas. En plus de cela, par cette étude non publiée, sauf si elle est dans le dossier... mais ce qui m'inquiète ce n'est pas que la firme fasse les études qu'on lui demande, c'est plutôt qu'elle communique fortement sur l'ouverture des fenêtres trois, quatre et demie sûrement. Je suis à peu près certain que dans les années à venir, on va voir que cette tranche-là va devenir probablement majoritaire. C'est beaucoup plus facile d'arriver dans cette tranche trois, quatre et demie que de tenir dans la tranche zéro, trois. Elle va devenir majoritaire là où le rapport bénéfice / risque est le moins bon. Tout cela est un peu inquiétant.

M. LIEVRE : D'autant qu'il ne faut pas compter sur une étude d'observation sur un registre pour évaluer un rapport bénéfice / risque. Cela ne le permettra pas.

M. VITTECOQ : Cela devrait être clair si tu comptes tes hémorragies.

M. LIEVRE : Oui, mais on connaît déjà la méta-analyse. La méta-analyse montre très bien jusqu'à largement six heures ou plus l'augmentation du risque de décès, d'hémorragies et la disparition pratiquement du bénéfice. On est déjà dans une situation où on sait qu'au-delà de cinq, six heures, c'est nettement défavorable.

Evaluateur de l'Afssaps : Si je peux me permettre un détail sur ces délais de traitement. Actuellement, il y a des essais en cours de thrombolyse dans l'AVC ischémique qui court jusqu'à six heures, voire neuf heures pour d'autres essais avec de nouveaux produits. Préciser aussi que l'étude ECAS III et l'étude observationnelle étaient des études qui ont été demandées par l'agence européenne suite à l'octroi de l'AMM dans l'AVC en 2002 ; simplement dire que cela a été demandé par l'agence européenne.

Concernant les recommandations sur les délais d'intervenir le plus rapidement possible. On avait dit que dans l'indication - c'était précisé et c'est aussi reprécisé dans les mises en garde - il y a également le fait que ce dossier-là, que cette extension de l'AMM va être proposée... la HAS va être saisie pour une

réévaluation de ce dossier-là et qu'elle devra se repositionner et, éventuellement, mettre à jour ces recommandations. Une bonne partie de ces recommandations-là étaient hors AMM. Cela sera une étape au cours de laquelle ces recommandations de thrombolyse « le plus tôt possible » devraient être fortement rappelées à l'occasion de ce réexamen.

Mme DENNINGER : Quelques remarques précises sur le texte :

- Page 425, il est écrit : « *Hépatopathie sévère y compris insuffisance hépatique* ». Je ne connais pas d'hépatopathie sévère sans insuffisance hépatique.
- Plus bas : « *Le temps de thromboplastine n'existe pas* ». Cela doit être un défaut de traduction de « partial thromboplastin time » qui, chez nous est le temps de céphaline activateur et non pas le temps de Quick, ceci pour éviter les confusions concernant les tests à effectuer.

Je ne comprends pas très bien pourquoi l'administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes est une contre-indication puisque l'héparine standard est éliminée très vite et que l'on peut justement vérifier la disparition de son effet en mesurant le TCA, en tout cas le temps de thromboplastine n'existe pas.

- Page 428 dans le tiers inférieur : « *cryoprécipité* ». *On ne perfuse plus de cryoprécipité en France*
- Page 429 aussi : « *On transfuse du sang frais* ». *On ne transfuse plus de sang frais*

C'est tout.

M. LECHAT : Comme c'est une procédure de reconnaissance mutuelle terminée, on ne peut plus rien modifier au RCP, sauf les erreurs de traduction.

Mme DENNINGER : Oui, temps de thromboplastine, cela vraiment, vous ne pouvez pas le maintenir . Cela risque par dessus le marché d'induire une confusion avec le temps de Quick .

M. LECHAT : C'est-à-dire qu'on ne peut pas changer le libellé, mais les erreurs de traduction, oui. Donc vous...Lotfi, tu as noté ce que...

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, je voulais juste identifier à quel niveau du RCP il y avait cette erreur-là ?

Mme DENNINGER : Page 425. Dans le tiers inférieur. C'est reproduit dans la notice bien sûr.

M. LECHAT : Quelle rubrique ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est le 4 point combien ?

Mme DENNINGER : 4.3, au milieu à peu près. Vous allez trouver après administration d'héparine, au début du paragraphe.

Evaluateur de l'Afssaps : Simplement pour voir si c'était une modification dans le cadre de cette variation-là ou si c'était une erreur qui était déjà dans le RCP ?

Mme DENNINGER : Non, mais c'est une faute de traduction pratiquement permanente. Les anglais appellent temps de thromboplastine partiel le temps de céphaline + activateur (TCA).

M. VITTECOQ : Et nous, on l'appelle comment ?

Mme DENNINGER : C'est le temps de céphaline activateur. Il peut y avoir une erreur avec le temps de quick qui fait que l'on peut se tromper. Si un jour on n'est plus utile dans cette commission, je veux bien relire les RCP pour les fautes de frappes et les choses comme cela. A titre gracieux comme d'habitude.

M. VITTECOQ : C'est une gentille proposition.

M. LECHAT : Les RCP sont discutés pendant la procédure. Une fois que la procédure est close, on ne peut plus le changer. On peut simplement changer les erreurs de traduction. Vous pouvez, de toute façon, intervenir mais pendant la procédure.

C'est un sujet difficile... en tout cas qui évolue particulièrement en France avec les unités qui sont hyperspécialisées. C'est dans les mains de gens qui connaissent quand même...

M. TRINH-DUC : Justement, on ouvre aujourd'hui - ce que vient de dire Lotfi - que ce n'est pas que des neurologues spécialisés en neuro-vasculaire, cela peut être aussi des urgentistes qui ont fait une formation en neuro-vasculaire. Cela ne veut pas dire obligatoirement hyperspécialisé. C'est avoir la capacité de pouvoir lire le scanner en fait. C'est cela. Après, l'examen clinique est relativement simple pour arriver à faire un codage de qualité du score NIH. Après, c'est la capacité à pouvoir lire un scanner et pouvoir lire le scanner, aller rechercher la microhémorragie ou celles qui... Les lésions qui, potentiellement vont saigner parce que c'est surtout celles-là. Il semblerait que l'IRM soit un meilleur examen mais actuellement pas

encore disponible. Cela permet de discriminer les lésions qui, potentiellement, vont saigner dans les heures qui vont venir.

Donc, non. Ce n'est pas uniquement aujourd'hui, on est en train de valider le fait que la prescription ne soit pas limitée aux neurologues spécialistes en neuro-vasculaire.

Evaluateur de l'Afssaps : Cette utilisation par les médecins non neurologues est en cours d'élaboration selon un référentiel des modalités d'accréditation que la DGOS pilote avec les agences régionales de santé. C'est là où seront définies de façon précise : quel personnel, quelles formations, quelles pratiques, avant de donner l'accréditation. Il y aura systématiquement un avis d'un neurologue référant de l'UNV de la région. Il y a un guide méthodologique assez détaillé et précis qui sera diffusé aux agences régionales de santé, pour ensuite mettre en place cette nouvelle filière. Elle sera encadrée et se fera en partenariat avec la profession aussi.

M. VITTECOQ : La discussion-là, on entend qu'il y a un aspect règlementaire, protocolaire et puis il y a la vision du terrain. J'imagine tout à fait ce qui se passe aux urgences d'un hôpital quand arrive une personne de 28 ans avec un accident vasculaire majeur, avec tout ce que cela véhicule etc. Il peut y avoir des débordements. J'ai entendu dans la discussion-là, que donc en Ontario, combien de pour cent, 30% ? Mais il faudrait savoir qu'est-ce qui se passe en Ontario ? La question c'est : est-ce qu'il y a un rapport bénéfice / risque favorable en Ontario ? Non pas à cause du climat, mais... parce que si cela tombe, cela doit être utilisé beaucoup plus. Si tu crois que c'est vraiment l'hélicoptère qui ferait la différence, je n'en sais rien. Cela serait intéressant d'avoir une lecture de cette expérience-là. Si malgré tout, ils tuent beaucoup de malades en Ontario, ils ne devraient pas continuer à faire cela.

M. TRINH-DUC : Actuellement, en plus de la place du médicament, il y a aussi toute la campagne qui est faite. La difficulté aujourd'hui c'est l'histoire de l'infarctus il y a quelques années où il était nécessaire par exemple, de prévenir le plus tôt possible dès qu'on avait les symptômes. Aujourd'hui - et ce n'est pas pour négliger les médecins généralistes - la campagne est de dire : « ne passez plus par le médecin généraliste quand vous avez les premiers symptômes (la face, le visage et les difficultés à la parole), vous appelez directement le Centre 15 pour que le patient soit emmené sur une table scanner pour pouvoir faire le diagnostic d'élimination d'une hémorragie ». Là où on va gagner, c'est davantage sur les campagnes de sensibilisation auprès du public pour arriver à faire la suspicion de diagnostic d'accident vasculaire cérébral pour être emmené vers une table. Si cette culture-là est mieux passée au niveau de l'Ontario, dès que la personne a le premier symptôme (le bras qui se relâche, le visage qui se déforme ou des choses comme cela), on l'emène directement sur la table de scanner pour pouvoir faire. C'est là qu'on arrive à gagner du temps.

Je terminerai là. La difficulté aujourd'hui, c'est qu'il y a cela qui a été mis en place actuellement : les transports, la régulation par le Centre 15 qui ne va pas envoyer obligatoirement le SAMU mais plutôt une ambulance ou les pompiers pour le ramener le plus rapidement possible. Cette ouverture que l'on fait, que nous validons - il y a déjà des recommandations - à 4h 30, va probablement relâcher un petit peu la pression que l'on avait en disant : « on n'a que trois heures ». On regardait l'horloge à la minute près quasiment en disant : « on se dépêche d'avoir les résultats du laboratoire parce qu'il y a toute une organisation ». On a besoin de la biologie pour pouvoir thrombolyser. Il faut le scanner, la biologie, il y a des procédures qui sont mises en place. Tout cela, j'ai l'impression qu'on risque de l'é mousser un petit peu en disant qu'on a jusqu'à 4h 30. Cette remarque, cette réserve de dire « il faut le faire le plus tôt », je le vois aujourd'hui. C'est comme cela que ça se passe depuis qu'il y a eut les recommandations en 2009. On a tendance à l'avoir un petit peu oublié. C'est dommage.

M. VITTECOQ : Je suis sûr que le milieu des urgentistes que tu représentes va être très vigilant et faire plein d'information pour sensibiliser à ce que ce soit le plus tôt possible.

Il y a une orientation vers les structures les plus adaptées mais...

Ce qu'il faut, en fait, c'est compter le risque. En quoi le risque augmente ? Est-ce qu'avec ce qu'on fait là, il va y avoir beaucoup plus de risques hémorragiques qu'il y a maintenant ? De toute façon, on est obligé de compter puis c'est tout... S'il n'y a pas d'autres commentaires...

M. LIEVRE : Il y a le Fenofibrate.

Il s'agit des résultats d'un arbitrage rendus contre l'avis de la France d'ailleurs. Cela a abouti à ce que dans les indications thérapeutiques soient maintenant - par décision européenne - introduites hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé en association à une statine ; ce qui n'existait pas avant lorsque le taux de triglycéride et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate. D'ailleurs, au passage, je signale que ce n'est pas un taux mais une concentration.

Nous étions évidemment contre cette implémentation : l'augmentation du champ d'application du Fenofibrate donc en présence de Simvastatine. Cela provient de résultats en sous-groupe, de l'étude ACCORD qui a été réalisée chez des patients diabétiques (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Dans cette étude ACCORD, on n'a pas de résultats significatifs sur l'ensemble des patients. Ce n'est que dans un sous-groupe qu'on se retrouve avec un bénéfice de l'addition du Fenofibrate à la Simvastatine par rapport à la Simvastatine seule. On était tout à fait réticent.

D'ailleurs, c'est assez curieux de remarquer que la FDA – dans une décision extrêmement récente – dit que le médicament ne diminue peut-être pas le risque d'accident cardiovasculaire majeur. D'autre part, la FDA souligne qu'il existe aussi un sous-groupe, celui des femmes, chez lequel il y a un rapport bénéfice / risque apparemment, dans l'étude ACCORD, qui est négatif. Voilà pour ce qui est de cette décision de l'Europe d'augmenter, d'étendre l'indication de ce produit.

Par ailleurs, on se retrouve avec un 5.1 qui est complètement déséquilibré. Il est centré sur cette étude ACCORD et montre très largement les résultats en sous-groupe et n'apparaît pas le résultat de l'étude FIELD (Fenofibrate Intervention and Endpoint Lowering in Diabetes). C'est une étude antérieure, c'était un essai randomisé en double insu contre placebo chez des patients qui avaient un diabète de type 2 ; c'est 9 795 patients. C'était une étude qui avait une forte puissance pour montrer une différence. La différence en termes de décès coronarien ou infarctus non mortel n'est pas significative. Par ailleurs, quand on regarde les résultats sur la mortalité, ce n'est pas significatif non plus. Mais il y a une tendance défavorable à 1.19 sur la mortalité coronaire et la mortalité totale était de 6,6% dans le groupe placebo et 7,3% dans le groupe Fenofibrate.

Il nous paraît absolument anormal de mettre le projecteur sur les résultats en sous-groupe de l'étude ACCORD et d'omettre complètement FIELD - on n'en parle absolument pas - le 5.1. Je sais que c'est une procédure d'arbitrage européen et qu'on se retrouve encore une fois mains liées devant la décision. Mais c'est un peu difficile à avaler que les résultats d'une étude majeure n'apparaissent pas et qu'on ne fasse apparaître dans le RCP que les études qui arrangent et non pas celles qui dérangent.

M. LECHAT : Je ne sais plus pourquoi, puisque là, cela fait un certain temps qu'on a arbitré cela. A l'Europe cela fait... Là, c'est la firme, on lui a demandé, pour que le Fenofibrate en France, de déposer sa variation...

Cela fait combien de temps qu'on a fait ce referral ? Sur au moins six mois, voire un an pour les fibrates...

Evaluateur de l'Afssaps : Je suis d'accord, oui.

M. LECHAT : Je ne m'en souviens plus. Je n'ai plus en tête exactement pourquoi FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) n'est pas cité. Je suis moins sévère que toi là-dessus. Il me semblait que l'analyse des sous-groupes était assez concordante parce qu'entre les différentes études... Il me semble bien qu'il y a trois grandes études, il y a des groupes à risque. Enfin, à risque étant avec les hyperglycémies et les HDL (High Density Lipoproteins) bas. Il me semble qu'il y avait une certaine concordance des sous-groupes. Cela reste des sous-groupes d'accord, mais c'était à peu près le même résultat.

FIELD, effectivement, il y avait cette tendance à l'augmentation de mortalité mais qui n'était pas significative. Dans le sous-groupe, il y avait un... FIELD, c'était des patients aussi, initialement avec... Il y avait bien un sous-groupe dans FIELD où il y avait les hyperglycémies et les HDL bas dans lesquels la tendance était favorable.

M. LIEVRE : C'est un sous-groupe "post hoc" dans lequel on avait une tendance favorable effectivement, chez des patients qui avaient des triglycérides élevés et un HDL bas. On peut mettre, dans les analyses qui sont faites - après divulgation des résultats - le curseur où on veut jusqu'à ce qu'on arrive à trouver quelque chose qui est favorable. Il faut faire confiance aux firmes pour être... Savoir très bien faire.

Evaluateur de l'Afssaps : En reprenant l'historique, c'est vrai que l'implémentation dans le fénofibrate des résultats d'études ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) fait suite à l'ensemble des discussions qui avaient eu lieu - M. LECHAT doit s'en souvenir aussi - au niveau européen - autour du dossier Pravafenix. On avait cette association fénofibrate et Simvastatine où en effet, c'est une association fixe et où la firme avait déposé ses résultats d'essai. C'est vrai que sur l'ensemble de la population, il n'y a pas de bénéfice mais dans des sous-groupes qui avaient été prédéfinis, en particulier chez des diabétiques, on a un bénéfice de cette association.

C'est dans ce sens-là qu'il avait été acté même lors de l'examen du dossier Pravafenix, qu'il serait rajouté quelque chose pour le fénofibrate. Cela a été discuté au niveau européen. Là, on est en fin de course. C'est vrai que ce sont des discussions qui ont eu lieu avec les cardiovascular group, etc. au niveau européen avec les experts. Voilà pourquoi on retrouve aujourd'hui des résultats de cette étude ACCORD dans le RCP de fénofibrate.

C'est ce que j'ai comme informations en compléments de ce qui vient d'être dit.

M. BERGMANN : On peut, quand on entend les arguments de M. LIEVRE (qui ont l'air assez convaincants), s'interroger et se demander pourquoi est-ce qu'on n'arrive pas à convaincre de cela à l'Europe. Alors qui, à l'Europe roule pour parler d'ACCORD et pas de FIELD, qu'on sache ? Qu'on enquête, qu'on nous dise pourquoi ? Qui fait que l'Europe a cette vision qui nous paraît, vu comme elle est présentée, biaisée.

Deuxièmement, ce qui m'attriste beaucoup c'est que dans le 4.1 indication. Il y avait une phrase qui était importante. Elle différenciait les fibrates des statines, c'était : « nous ne disposons pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité dans la prévention primaire ». C'était fort ! Et pouf, cela a disparu. A la place, on met dans le 5.1 une étude qui montre qu'on ne dispose toujours pas d'étude de prévention. C'est un peu scandaleux. Je trouve qu'en entendant tout cela, plutôt que de perdre son temps sur le Tanakan, on ferait mieux de réévaluer le rapport bénéfice / risque d'un médicament potentiellement toxique et pour lequel, après 30 ans de développement, on n'a toujours pas de preuve de l'efficacité sur des critères cliniques.

M. VITTECOQ : C'était l'objet du referral, effectivement, de faire cette réévaluation des rapports bénéfice / risque. Manque de pot, la France n'est pas à chaque fois mais...

M. BERGMANN : On nous a expliqué qu'on avait la possibilité de réévaluer au national, eh bien, voilà une bonne cible !

M. GIROUD : Cela me paraît, en effet, une chose tout à fait importante. Je ne comprends pas, M. GIROUD, que ce produit, enfin les fibrates qui n'ont jamais démontré une réelle amélioration ni de la morbidité ni de la mortalité, on ne soit pas dans le mesure de pouvoir réévaluer leur intérêt.

M. LECHAT : C'est ce qui a été fait dans ce referral.

Ce sont tous les essais, excusez-moi M. BERGMANN, ce FIELD a bien été discuté dans ce referral.

Maintenant, ce qu'on peut c'est reprendre... vous représentez l'historique, les discussions et les échanges de... ceux-là datent d'à peu près un an alors ce n'est plus très frais. On peut te dire pourquoi c'était comme cela. Il me semble me souvenir, comme le même résultat favorable sur les événements cardio-vasculaires était retrouvé dans le sous-groupe des patients avec hypertriglycéridémie et bas HDL, là-dessus, un avis favorable sur cette indication restreinte a été donné. Voilà, c'est tout !

Maintenant, comme d'habitude, au CHMP (Committee for Medicinal Products for Human) tu votes ; la décision est à la majorité même si on n'est pas d'accord. Eh bien cela passe !

M. GIROUD : En ce qui concerne l'Europe, il semblait que l'Europe acceptait que ce genre de... que les fibrates soient passés en deuxième intention. Or, me semble-t-il, cela n'a pas été dit ?

Cela daterait du 1^{er} octobre 2010. Les fibrates - bien que l'agence reconnaisse une utilisation qu'en deuxième intention - là, nous sommes toujours en première intention. Je ne comprends pas du tout ce que nous faisons ici. Etant donné, apparemment, il y a un grand nombre de personnes qui pensent que ce genre de produit n'a pas d'intérêt pour nos patients. En effet, les statines, du moins certaines de ces statines ont démontré une réelle efficacité.

M. LIEVRE : C'est bien de la deuxième intention si on lit strictement le 4.1. C'est "traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL cholestérol", là, c'est en première intention. C'est une indication purement lipidologique et sur un créneau particulier qui est l'hypertriglycéridémie sévère pour laquelle les statines ont peu d'efficacité mais pour lesquelles on ne dispose pas de preuve d'un bénéfice clinique réellement sur les événements. Mais pour les hyperlipidémies mixtes, on est en deuxième intention. C'est soit, "lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée" et c'est donc "lorsque, sous statine, le niveau des triglycérides et des HDL n'est pas satisfaisant".

Cela dit, il faut voir que l'Europe a statué sur l'ensemble de la classe des fibrates de façon assez curieuse. Il n'y a qu'un produit parmi les fibrates qui ait vraiment démontré un bénéfice en morbidité coronarienne qui est le gemfibrozil, le produit qui n'est pas utilisé. Le produit qui est utilisé en particulier en France, c'est le fénofibrate.

M. VITTECOQ : Il faut qu'on avance sur l'ordre du jour là. Les fibrates, c'est une frustration de longue date. On a fait un arbitrage européen mais, manque de pot, il aboutit à cela. J'ai envie de dire qu'à la limite, la transparence va essayer de nous aider après sur la suite du dossier.

Je vous propose qu'on aille vite, c'est une extension de gamme. Je ne suis pas sûr qu'il faille s'appesantir beaucoup.

Mirtazapine ?

- **Médicaments de neurologie psychiatrique, anesthésie et antalgie**

Evaluateur de l'Afssaps : Les dossiers mirtazapine sont des génériques pour lesquels on applique les données issues de données pédiatriques disponibles. Il y a deux études négatives. Les antidépresseurs sont de toute façon - à part le Prozac qui a une indication, non recommandés chez l'enfant dans la dépression – il s'agissait ici d'une harmonisation européenne sur les données pédiatriques.

Sur le Tracrium, il y a des petites erreurs dans l'ordre du jour. Je vais faire quelques réserves mais en fait, cela concerne uniquement le travail européen. Il y a un autre dossier qui a été mis et qui est un peu ancien. On fera les modifications, si vous voulez bien. Cela concerne donc les données de sécurité de l'Atracurium.

Enfin, nous avons un dossier Euphyptuis. C'est un dossier « plante ». Comme vous le savez, au niveau européen, il y a donc une commission, un comité qui s'occupe des plantes. Là, nous avons évoqué ce dossier pour le nom parce qu'il s'appelait « Euphytose ». Là c'est « Euphyptuis » qui évoque suffisamment le fait que c'est du millepertuis. C'est une plante qui est indiquée dans les symptômes légers de la dépression, selon ce qui était sorti des avis européens.

Ensuite, il y a le groupe rhumato-antalgie.

- **Médicaments de rhumatologie et antalgie**

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour.

Je vais essayer d'aller très vite.

Butazolidine c'est une DMI (Demande de Modification de l'Indication) qui faisait suite à une demande du département de pharmacovigilance pour inclure les cas de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). C'est une demande faite en juin qui a été vue en septembre. En fait, le laboratoire, suite à la révision de son SMR (Service Médical Rendu), l'HAS (Haute Autorité de Santé) nous a avertis que le produit serait arrêté dans sa commercialisation à la fin de cette année.

Donc, on notifiera quand même les DRESS, entre-temps, pour un produit qui va s'arrêter.

Ensuite, Colchimax c'est colchicine opocalcium en fait.

Il y a eu plusieurs DMI qui ont eu lieu ces dernières années pour Colchimax et la colchicine opocalcium, pour une modification de la rubrique posologie. Lors de la dernière DMI, en début d'année, on avait demandé au laboratoire de réfléchir à un comprimé sécable pour pouvoir avoir des petites doses. C'est ce qu'il a fait en tout cas pour Colchimax. Donc, il a déposé une DMI au niveau du pharma et en parallèle, une révision de la rubrique posologie, pour inclure, désormais, cette dose de 0,5 mg qui serait disponible pour Colchimax.

Dans le relevé d'avis, on a quand même demandé - c'est ce qu'on va faire aussi - que cette sécabilité soit faite pour le comprimé colchicine opocalcium. Colchimax étant, en plus, en cours d'enquête de pharmacovigilance à cause des problèmes d'erreurs de surdosage ou de sous-dosage volontaire.

La révision de la rubrique posologie a été faite en ce sens-là, que ce soit aussi bien pour Colchimax que pour colchicine opocalcium. Pour Colchimax, ce qui pose problème c'est l'association avec le timonium et la poudre d'opium.

L'enquête PV, je pense que c'est en début janvier. Les résultats de l'enquête PV sortiront en janvier 2012. Il n'est pas impossible qu'on revoie le bénéfice / risque de ce produit, en tout cas de Colchimax pas de colchicine opocalcium mais de Colchimax.

Ensuite, nous avons le Thiocolchicoside avec le Coltramyl et ses congénères puisqu'il y a aussi les génériques. Le Coltramyl, c'était une demande de modification de l'information pour plusieurs, qui ont été faites. C'était essentiellement de la pharmacovigilance pour l'ensemble des DMI. Il y avait une DMI qui a été déposée en 2007 et qui avait été évaluée par le centre régional de pharmacovigilance de Lyon et puis une revue de sécurité aussi de 2008 pour tout ce qui était des problèmes de convulsions.

Il y a de nouveau eu un cas rapporté début septembre, je crois, pour la spécialité Miorel, qui est aussi du Thiocolchicoside. Tout le travail qui a été fait pour la spécialité Coltramyl, nous voudrions le voir mentionné pour toutes les spécialités, y compris les spécialités génériques. En plus, on va peut-être revoir le bénéfice / risque de tous ces produits qui sont des myorelaxants. Voilà, dans ce cadre-là.

Mais pour l'instant, on notifie en fait les effets indésirables.

M. LIEVRE : C'est un petit détail. Cela ne fait pas très sérieux de voir la "corde spinale" dans le 5.1 comme lieu d'action. C'est manifestement la moelle épinière. Mais c'est encore un problème de traduction. On a l'impression que les traductions sont laissées à des machines qui se trompent.

Evaluateur de l'Afssaps : Les traductions ne sont laissées à des machines, M. LIEVRE. Mais les traductions sont énormes. Effectivement, de temps à autre, il y a un petit mot qui nous échappe mais cela sera corrigé.

Et nous terminons par le méthotrexate Bellon.

Alors, cette DMI qui a été déposée par méthotrexate Bellon et aussi par Novatrex, en fait, fait suite à tout un processus issu des erreurs médicamenteuses. Il y avait beaucoup d'accidents dus à une administration quotidienne au lieu d'hebdomadaire. Cela fait deux ans qu'on réfléchit. On avait donc fait des DMI pour notamment mettre sur les flacons les conditionnements externes : il ne fallait pas prendre les comprimés tous les jours et il fallait respecter l'ordonnance et la prescription du médecin. Nous avons eu une réunion de concertation avec les laboratoires, les principaux laboratoires en juin. Nous leur avons demandé de déposer une DMI pour encore faire un peu plus, modifier la rubrique posologie en ce sens pour notamment supprimer toutes les mentions de doses fractionnées qui pouvaient s'étaler jusqu'à 36 heures. Cela voulait dire deux jours de traitement. Il y avait des patients qui ne comprenaient pas que ces deux jours de traitement, ce n'était pas des traitements à répéter tout au long de la semaine. Donc, la DMI a été déposée par méthotrexate Bellon et Novatrex.

Il y a une troisième spécialité qui est concernée par ces modifications de posologie. C'est une spécialité qui s'appelle Imeth, mais là, qui est au niveau européen puisque c'est une reconnaissance mutuelle. D'ailleurs, parallèlement à cette procédure nationale il y a une réflexion qui est menée par la pharmacovigilance working party, pour essayer de faire accepter cette modification de suppression de la dose fractionnée ; sauf qu'apparemment, les anglais ne sont pas favorables et pas mal de pays...

Evaluateur de l'Afssaps : En fait, on a envoyé une information en urgence pour demander aux autres Etats membres leur utilisation de la dose fractionnée s'ils trouvaient que c'était confusionnant ou si c'était utile pour les patients. Et là, on se retrouve avec une majorité de réponses qui va dans le sens d'une utilité de cette dose fractionnée de la part des anglais, de la part des suédois, des hollandais, notamment. Donc, on est en train de mettre à jour le rapport. Mais voilà, il est possible qu'il y ait une phrase qui reste et qui dise : en cas d'intolérance - alors ce serait en deuxième... après avoir essayé la dose une fois par semaine - qu'en cas d'intolérance notamment gastro-intestinale, les médecins pourraient faire une dose fractionnée sur 24 heures et pas sur 36 heures comme il est actuellement mis dans le RCP.

Alors la question qu'on va essayer de voir c'est : est-ce qu'on peut ne pas le mettre dans le RCP ? C'est quelque chose qui est fait couramment et connu des rhumatologues et qui pourrait donc continuer à être fait sans que ce soit stipulé dans le RCP. Ou est-ce que les Etats membres seront en faveur de laisser cette phrase en RCP ?

C'est la discussion qui va avoir lieu au mois de décembre.

Evaluateur de l'Afssaps : Pour l'instant, pour Novatrex et méthotrexate Bellon, on est très clair. On parle d'une posologie hebdomadaire. Donc on reste sur une posologie de 24 heures. On ne s'étend pas justement, on laisse un peu le flou sur la possibilité pour les médecins de fractionner cette dose au moins sur 24 heures. Ce qui nous dérangeait beaucoup c'était cette histoire de 36 heures. On pourra peut-être essayer de trouver un compromis avec les pays européens. Mais on voulait notifier les deux spécialités en national pour qu'au moins on n'ait pas ce problème-là avec Novatrex et méthotrexate Bellon. Les erreurs médicamenteuses en fait, c'était souvent avec du Novatrex.

▪ **Médicaments nutrition hépato-gastro-entérologie**

M. VITTECOQ : S'il n'y a pas de commentaire, on est d'accord.

Ribavirine Sandoz, je vous propose qu'on aille vite. C'est la même chose que la dernière séance Ribavirine Mylan. Avec les histoires de brevets pour les génériques.

Je n'ai pas vu l'accord de soins donc j'imagine comme il était pour Mylan, cela doit être regardé en interne.

Klean-Prep, je ne suis pas sûr qu'on a besoin de beaucoup se...

M. DE KORWIN : Non, je ne crois pas. C'est une harmonisation avec Moviprep qui est un produit du même laboratoire.

On a refusé quelques propositions, cela n'a pas posé de problème, en principe.

M. LIARD : J'ai regardé la notice... Patient... et ce qu'on raconte aux patients dont page 726, j'avoue que cela m'a laissé un peu perplexe. Je vois qu'une harmonisation existe sur les autres. Vous êtes sans doute passé un petit vite là-dessus. J'imagine mes patients en train de lire cela et ils vont avoir... ils vont page 726, ils vont passer un grand moment, quoi.

En fonction de l'état de conscience, une protection des voies aériennes doit être assurée. C'est ce qu'on dit aux patients. C'est-à-dire qu'ils se bouchent le nez, je suppose. Je ne sais ce qu'ils doivent faire dans ces cas-là. Il y a... bien que non attendu du fait de la composition isotonique du produit, des cas de troubles hydro-électrolytiques ont été rapportés exceptionnellement chez des patients à risque. Il y a ma boulangère, quand elle va lire cela, cela va aussi lui faire drôle.

M. VITTECOQ : Elle va venir te consulter.

M. LIARD : C'est sûr, elle va venir.

Simplement, je pense qu'il faut qu'on soit attentif aux notices patient comme cela et au vocabulaire.

M. VITTECOQ : Tu as raison surtout pour un produit de ce genre.

M. LIARD : Surtout pour un produit comme cela. C'est-à-dire que soit le message est inutile et il ne faut pas le faire, soit, il est utile et il faut qu'on soit attentif au vocabulaire et aux phrases qu'on emploie.

M. DE KORWIN : Non, c'est effectivement difficilement compréhensible par quelqu'un qui n'a que quelques centaines de mots dans son vocabulaire.

M. VITTECOQ : Ceci étant, le problème c'est le sujet âgé. C'est un sujet qui est récurrent. Jean-François mais à chaque fois, il insiste sur ces produits-là.

M. DE KORWIN : Là, en l'occurrence pour le Klean-Prep c'est réservé à la préparation à la coloscopie. Donc c'est très limité à cet usage-là.

Mais c'est vrai que quand on lit la notice, on est un peu effaré. Je ne pense pas que tu passes tout ce temps à expliquer les risques à tes patients quand tu leur prescrites une préparation pour qu'ils fassent eux-mêmes.

Ce n'est pas la seule, il y a beaucoup d'autres notices...

M. LIARD : Est-ce qu'elles ont passé le test de compréhension ?

M. DE KORWIN : Il faudrait s'inspirer des produits d'automédication absolument...

M. VITTECOQ : Oui, non mais c'est vrai.

M. DE KORWIN : Alors l'esomeprazole. On en a déjà entendu parler. Il s'agissait donc d'avoir une nouvelle étude de pharmacocinétique de manière à pouvoir démontrer la bioéquivalence. Il y avait eu un dossier déjà de reconnaissance européenne. Les mêmes remarques avaient été faites. L'étude a été donnée et on conclut de la même façon que l'Europe pour la reconnaissance mutuelle au fait que la bioéquivalence est démontrée entre les gélules, ici des Esomeprazole par rapport au Princeps qui est en comprimé. Donc, il n'y a pas de problème.

C'était simplement une application des nouvelles guidelines de 2010 concernant la bioéquivalence qui n'avait pas été prise en compte. Le dossier ayant été déposé avant la nouvelle guideline qui s'applique bien entendu.

▪ **Médicaments de prescription médicale facultative**

M. LIARD : Carbocistéine, il n'y avait pas de remarque particulière. C'est pour nous un produit qui est dans l'avis au fabricant ; ici la posologie, les doses sont conformes à notre avis au fabricant. Je vous propose un avis favorable.

Avibon en pommade. C'est une demande de passage devant le comptoir et ils avaient apporté des précisions sur contre-indication concernant l'érythème fessier, une durée limitée à 5 jours.

On avait déjà prononcé une mesure d'instruction. On avait demandé, en 2009, à ce que soit précisé la tranche d'âges et d'apporter des arguments sur la population cible, ainsi que des précisions sur une présentation dans la notice, une présentation adaptée par indication.

On a eu une réponse en 2010 et on avait émis à ce moment-là un avis défavorable. L'essentiel de l'argumentation reposait sur le Mytosil notamment et sur d'autres produits qui sont 30 à 80 fois moins dosés en vitamine A que ne l'est l'Avibon. Le laboratoire concerné, en novembre 2011, nous a avisés qu'il retirait sa demande. On en prend acte, mais il y a le maintien de certaines modifications du RCP lié au projet de REX (Retout d'Expérience) de reprise de l'existant. C'est page 872. Mais nous sommes évidemment

favorables à ces modifications-là. Nous prenons acte du retrait de la demande de passage devant le comptoir de ce produit-là.

L'Effergalantab simplement c'est une... On a commencé une mesure d'instruction pour que la mise à jour des informations thérapeutiques soit conforme au schéma commun du paracétamol.

L'Erazaban 10% c'est, dans l'indication herpès. Doconasol : demande de libre accès. Pas de problème pour nous. On vous propose un avis favorable.

Endotelonlib 150 : demande de libre accès également. Demande de mise devant le comptoir.

En avril 2010, on avait prononcé une mesure d'instruction. Nous étions d'accord sur l'indication « jambes lourdes » qui figure, pour nous, également dans l'avis au fabricant ; mais pas « douleurs ». On demandait des précisions sur la durée du traitement. Il voulait trois mois et, en général, pour tous les médicaments veinotoniques, c'est un mois sans avis de médecin durant l'absence d'amélioration au bout d'un mois de consulter un médecin. Donc, la firme nous a répondu là-dessus et on vous propose un avis favorable mais avec une durée finalement limitée à un mois sans avis médical.

Le Pontoprazole, c'est passage en PMF, une demande de délistage.

Donc vous savez c'est une AMM centralisée en tant que spécialité non soumise à prescription médicale mais on doit revoir les produits un par un quand ils le demandent. C'est conforme à l'AMM et conforme aux données des autres produits. Donc, c'est pour nous un avis favorable.

Enfin, le dernier, la vitamine B1 B6.

Il y avait eu - on a vu deux fois déjà ce dossier ici - une demande de modification du libellé des indications. C'est-à-dire qu'actuellement, ces traitements d'appoint de l'asthénie fonctionnelle, la firme demandait également le traitement des carences en vitamine B1 B6, encéphalopathies de Gayet-Wernicke et en relais de la voie parentérale.

On avait prononcé en janvier un projet de rejet. Aucune donnée n'était fournie concernant les indications revendiquées et pas de données non plus sur le bon dosage, la posologie, la durée de traitement. Par ailleurs, l'utilisation sur du long terme dans cette indication de la vitamine B6 n'était pas du tout étayée. La firme Bayer nous répond en disant qu'elle abandonne sa demande. Cela nous fait donc un avis favorable à la demande d'abandon de cette modification.

C'est tout pour ces éléments-là !

M. LIARD : Alors Doliallergie, c'est l'évaluateur de l' Afssaps qui en parle. Elle est là ? Elle n'est pas là !

Alors Doliallergie, je vous en reparle. C'est une affaire plus règlementaire. Je ne sais pas où est passé le dossier mais je vais vous faire cela de mémoire.

J'ai présenté ce dossier Doliallergie en disant que c'était pour nous un projet de rejet pour deux raisons.

Une première raison : projet de rejet d'abord à la demande de mise en accès direct et de... je ne sais s'il y a un délistage qui a été demandé ; ou au moins, une mise en accès direct. C'était donc un avis défavorable, un projet de rejet à cette demande-là. Mais le deuxième point, c'était que notre argumentation reposait sur le fait que nous n'avions pas de données cliniques qui nous permettent d'affirmer qu'il s'agissait bien du même produit de référence que le Nazacort.

On nous a rétorqué ici que, dès lors que la pharmaceutique était la même composition, la même forme et que cela délivrait autant de produits, on pouvait acter le fait que les conséquences cliniques étaient les mêmes. Le projet de rejet avait été transformé ici-même en mesure d'instruction. Mais dès lors que le projet de rejet a également été notifié pour des raisons cliniques - que nous n'acceptons pas que ce soit mis en automédication - c'est l'avis le plus défavorable qui prévaut. On vous propose de maintenir cet avis de projet de rejet. Par ailleurs, les arguments concernant la pharmaceutique avaient sans doute été un petit peu mal comprise, notamment par moi. C'était plus d'ordre règlementaire finalement. Ils avaient déjà été entérinés par cette commission lorsque le produit avait été vu par le groupe de travail des produits ORL (Oto-Rhino-Laryngologie). Il avait été vu dans un premier temps par le groupe de travail des produits ORL et cet élément-là avait été accepté. Cette argumentation-là avait été acceptée. En groupe PMF (Prescription Médicale Facultative), nous n'avions vu que la demande de passage devant le comptoir. Suis-je clair ?

Donc, nous refusons le passage devant le comptoir. C'est un projet de rejet et non pas une mesure d'instruction. Je fais tout cela de mémoire parce que c'était l'évaluateur de l' Afssaps qui devait présenter cela. J'avais regardé ce dossier.

Mme ANDRIEU : S'il faut compléter, effectivement, je crois qu'aujourd'hui le projet de rejet intervient par rapport à cette demande d'automédication. Par contre, toutes les demandes qui sont demandées par

rapport à une comparaison, par rapport à une référence sur la granulométrie et la composition, sont traitées dans le cadre pharmaceutique. Là, également, pour ce même dossier, il y avait une mesure d'instruction pharmaceutique, surtout ces notions de comparaisons pharmaceutiques.

Projets de rejets, effectivement par rapport à l'auto-méd.

M. LIARD : Petite correction. Ce n'était pas une demande de mise devant le comptoir. C'était une demande d'exonération de la liste. Comme cela, il ne nous semble pas opportun, de toute façon, que ce soit exonéré de la liste 1.

M. GIROUD : C'était simplement pour revenir sur le problème de la carbocistéine. Dans la carbocistéine, c'est écrit que c'est un mucolytique. C'est une erreur, c'est une hérésie. La carbocistéine est un mucorégulateur. Ce n'est que la N-acétylcystéine qui, elle, est un mucolytique. Je pense que les collègues chimistes et pharmaciens sont d'accord avec moi.

D'autre part, je veux simplement faire remarquer qu'il y a actuellement sur le marché 52 carbocistéines pour des produits parfaitement inefficaces pour lesquels, en plus, on sait qu'il y a certains nombres d'effets indésirables. On en avait discuté, à une certaine époque, pour se poser la question de savoir si vraiment il fallait les mettre en automédication. La majorité avait été pour la mise sur le marché en automédication, voire même devant le comptoir. Ce qui fait qu'on a donc un certain nombre de substances parfaitement inefficaces et qui peuvent, en plus, entraîner un certain nombre d'effets indésirables qui sont parfaitement décrits. C'est là, la protection du public, qui me paraît tout à fait essentielle.

M. LIARD : D'ailleurs, l'ensemble du groupe PMF est favorable à ce qu'un jour, on puisse reprendre le bénéfice / risque de la carbocistéine mais ce n'était pas l'objet de la demande. Dès lors que figure encore la carbocistéine dans l'avis au fabricant, que d'autres carbocistéines de même dosage, même posologie, même nature, sont déjà commercialisés devant le comptoir, on n'a pas d'arguments pour refuser cette nouvelle demande d'AMM pour une nouvelle carbocistéine parfaitement identique aux autres. Alors, qu'on reprenne à jour la balance bénéfique / risque de la carbocistéine, tout à fait d'accord ; mais ce n'était pas la demande qui a été faite au groupe.

M. VITTECOQ : Globalement, ces produits-là vont être vus, ils font parties de la liste. Alors, la question c'est de savoir si on les met au-dessus du chapeau ? C'est de la discussion que disait Jean-François. Et quel est le degré d'urgence de le faire ? Mais si vous souhaitez qu'on le fasse plus rapidement...

M. GIROUD : Cela me paraît important que ces produits (à peu près 134 mucorégulateurs, voire fluidifiants-bronchiques)... aucun de ces produits n'a jamais démontré la moindre efficacité chez les patients en sachant en plus, qu'ils peuvent entraîner un certain nombre d'effets indésirables.

Or, dans l'intérêt peut-être des patients, il serait utile qu'on fasse une réévaluation de l'ensemble, notamment de ces mucorégulateurs fluidifiants-bronchiques. D'ailleurs, depuis plusieurs années, cela ne sert strictement à rien.

M. VITTECOQ : Non, ce n'est pas que cela ne sert à rien. Non, cela ne sert pas à rien. Le lundi - je l'ai déjà dit la dernière fois - il y a une réunion bénéfique / risque. Donc on va le mettre au-dessus du chapeau. La question, c'est, est-ce qu'on le met complètement au-dessus du chapeau ou, parce que, bon si c'est une extrême urgence...

M. GIROUD : Non, ce n'est pas une extrême urgence.

M. VITTECOQ : Je suis heureux d'entendre dire que ce n'est pas une extrême urgence. On va dire qu'on va le traiter un peu plus rapidement. Sinon, on ne peut pas tout faire en même temps.

M. GIROUD : Mais parce que cela fait à peu près dix ans que j'en parle.

M. VITTECOQ : D'accord !

M. GIROUD : Donc, ce n'est pas une urgence extrême.

M. LECHAT : La onzième sera la bonne. Non, mais attends, dans le programme de la révision des AMM, mon cher Jean-Paul.

M. VITTECOQ : Je ne veux pas attendre après. C'est Jean-François qui nous dit que le Tanakan n'était pas une urgence. A un moment, il ne faut pas que cela devienne un problème pour nous, disons, internes, experts, etc., la hiérarchie d'urgence. Si globalement, en commission d'AMM, on estime que c'est nécessaire de le faire rapidement, on va le faire rapidement.

M. GIROUD : Je crois qu'il faut le faire rapidement, c'est tout.

M. LECHAT : Pour l'instant, on a décidé, avec la direction générale, que l'on réviserait en priorité les médicaments sous prescription médicale obligatoire.

M. GIROUD : Donc, on n'est pas rendus.

M. LECHAT : ... Oui, on n'est pas rendus, il y en a 600. On a 600 DCI à revoir. Donc, il est possible que parmi les médicaments PMF, on en rajoute effectivement. On prend quelques-uns qui nous paraissent particulièrement à risque et les remettre. Donc qu'est-ce qu'on va faire Jean-Paul ? J'ai noté, on va mettre la carbocistéine dans la liste des priorités.

M. GIROUD : Ce n'est pas la carbocistéine, ce sont les fluidifiants-bronchiques dans leur ensemble. C'est cela qu'il faut bien comprendre.

M. LECHAT : Oui. Enfin, les mucolytiques, on les avait déjà revus avec la contre-indication chez le nourrisson.

M. GIROUD : On a dit que chez les jeunes enfants, enfin les nourrissons, on ne devait pas le utiliser. Or, dans certains pays, on dit : cela ne doit pas être utilisé jusqu'à six ans ou sept ans.

M. LECHAT : C'est l'ensemble des mucolytiques ?

M. GIROUD : Oui, l'ensemble des fluidifiants-bronchiques et mucolytiques parce que...

M. LECHAT : Cela fait combien de spécialités ?

M. GIROUD : Cela fait 134 spécialités.

M. LECHAT : D'accord, donc, il faut que... Non mais juste pour te faire comprendre les difficultés...

M. GIROUD : Non. Mais pour te faire comprendre qu'il y en a 134.

M. LECHAT : ... Il faut que, la procédure... elle va considérer, enfin, comporter des dialogues et des débats avec 136 labos, c'est cela ?

M. GIROUD : Pas 136 labos. Souvent, ils ont quatre ou cinq formes.

M. LECHAT : Bon, une cinquantaine.

M. GIROUD : Comme c'est inefficace, on peut le présenter sous différentes formes.

M. LECHAT : Une cinquantaine de labos, tu vois le boulot.

M. BOUR : Comme M. le directeur de l'évaluation a plein de bons sentiments, il faudrait peut-être revoir aussi le rapport bénéfice / risque des marques ombrelles sur le fond. Personne ne sait ce que c'est. Personne ne sait ce qu'il y a dedans, et c'est très utilisé. Donc les marques ombrelles, pour moi, c'est une urgence.

M. LIARD : On en revient à une chose. Il y a, encore une fois, des conditions spécifiques à l'automédication qui doivent être prises en compte dans la balance bénéfice / risque. C'est vrai que - je ne sais pas si ça doit être mis sur le dessus du chapeau - le risque est quand même mineur. Il y a des aspects qui sont importants à prendre en considération. L'automédication en général, dont on s'occupe, doit mettre, d'abord et avant tout, le bénéfice du patient et le risque pour le patient en avant. C'est parfaitement évident. Il faut aussi avoir en tête le fait que c'est un secteur économique important qui ne coûte rien à la collectivité.

M. GIROUD : Ecoutez. Alors là, au point de vue santé clinique, c'est inadmissible.

M. VITTECOQ : N'allongeons pas de débat parce qu'il faut qu'on finisse ce truc.

M. GIROUD : C'est tout à fait inadmissible d'entendre des choses pareilles.

M. VITTECOQ : Il y a juste un point que je voudrais dire. Vous découvrez peut-être ces réunions bénéfice / risque qui existent avec cette hiérarchie de l'urgence qu'on a essayé de faire. Sachez qu'à partir du moment où vous vous êtes exprimés en séance et compte tenu de la transparence avec les caméras et les verbatim ; à partir du moment où vous avez dit que c'était une urgence, cela devient une urgence. Donc, une urgence, on ne peut pas traiter plusieurs à la fois. C'est ce que l'on fait ici à l'agence. Mais on ne peut pas en traiter tout à la fois. Quand vous vous êtes exprimés de façon forte, je suis désolé M. GIROUD mais donc, la carbocistéine, dans mon esprit, c'est une urgence. A partir du moment où on l'a évoqué en commission d'AMM, on va le mettre au-dessus du chapeau. On ne peut pas faire autrement.

M. GIROUD : Mettez-le au-dessus du chapeau. Mais c'était pour une vue d'ensemble, cher collègue.

▪ Médicaments génériques

Mme ANDRIEU: Au niveau des génériques, vous voyez les avis favorables qui ont été donnés dans les groupes précédents, acides ursodésoxycholiques Inopharm. C'est un avis favorable avec une étude de bioéquivalence. Donc, c'est un dossier qui est passé rapidement.

Atorvastatine, on a eu beaucoup de soucis avec ce dossier. On a émis un avis favorable. Deux études avaient été faites au niveau de la bioéquivalence :

- une étude qui démontrait une non-bioéquivalence au niveau du métabolite et une bioéquivalence au niveau de la molécule mère, et
- finalement, une deuxième étude a été fournie par le laboratoire, qui démontrait la bioéquivalence de la molécule mère et la bioéquivalence sur le métabolite de hydroxy-atorvastatine.

Le laboratoire a proposé aussi une évolution des sites de fabrications de produits finis qui était satisfaisante pour démontrer la bioéquivalence par rapport à des sites de fabrication établie.

Ensuite, des dossiers :

- Collyres Dorzocoll où il n'y avait pas d'études de bioéquivalence.
- Hexétidine, solution bains de bouche.
- Là aussi, une forme à libération prolongée. Kétoprofène, qui était aussi un dossier difficile, parce que les formes à libération prolongée demandent plusieurs études de bioéquivalence.
- Pour le minoxidil, solution pour application cutanée. Cela n'était pas une étude de bioéquivalence mais une étude du passage cutané qui a été fait in vitro, donc, un dossier satisfaisant. Avis favorable.

▪ Médicaments de diagnostic et radiopharmaceutiques

M. OUSTRIN : Nous revenons avec le citrate d'yttrium, dans le cas de l'yttrium 90, suite au sursis à statuer décidé en commission, il y a un mois, il s'agit donc d'un avis défavorable à plusieurs modifications du RCP ; en particulier, le plus important est que le produit ne peut être présenté comme uniquement utilisable chez l'adulte. Il existe de nombreuses publications qui démontrent l'efficacité et la tolérance de ce produit chez l'enfant. Il n'est pas admissible que cela ne soit pas présent dans le RCP et, en particulier, dans les indications.

Il y a d'autres détails du RCP que nous avons relevés, et qu'il faut corriger absolument. Par exemple, il y a des doses maximales admissibles qui ne sont pas convenables. Elles n'ont trait qu'à une seule articulation, alors qu'on peut avoir à traiter deux articulations en même temps.

Il y a des tas de petits détails aussi de wording qui ne sont pas en accord avec le guideline européen, au niveau, par exemple, de l'expression des valeurs d'activité. Il faut compléter tout ce qui est dosimétrie biologique chez l'enfant. Voilà pourquoi nous vous proposons un avis défavorable à cette modification du RCP, tel qu'il est présenté. Vous en avez les détails, section par section du RCP dans le relevé d'avis du groupe.

▪ Médicaments homéopathiques

Mme FOURASTE : Je termine apparemment.

C'est le compte rendu de la réunion du groupe "homéopathie" du 20 octobre au cours de laquelle nous n'avons pas eu de très gros problèmes.

Le laboratoire HEEL a proposé une nouvelle indication pour un dossier avec une AMM. Cela a été un avis défavorable pour insuffisance dans les réponses avec un maintien de la mesure d'instruction.

Dans les nouvelles demandes d'AMM des laboratoires Boiron, nous avons donné un avis favorable à "Chamomilla vulgaris 9CH" qui a la même composition que "Camilla" et également pour Dermodrainol que nous avons étudié déjà plusieurs fois.

Toujours en ce qui concerne les laboratoires Boiron, Cinq dossiers d'enregistrement ont été refusés car les souches n'ont pas été considérées comme homéopathiques par le groupe. Ensuite, il y avait toute une série de dossiers de demande d'enregistrement qui repassaient devant le groupe pour avoir une augmentation de la durée de conservation. Tous ces dossiers ont eu un avis favorable puisque les dosages ont montré qu'il y avait une bonne stabilité.

Enfin, quelques dossiers (5 au total) présentés pour la première fois ont eu un avis favorable.

Les dossiers présentés par les laboratoires Lehning sont soit en sursis à statuer, soit ont un projet de rejet; il s'agit de dossiers qui n'étaient pas acceptables en l'état..

Chez Welleda : un seul avis favorable pour l'*Allium ursinum* en enregistrement.

C'est tout.

M. DIQUET : C'est une question, presque, de technique. On peut maintenir une demande d'instruction, on peut la prolonger ? Il me semblait qu'à un moment, quand une mesure d'instruction n'était pas maintenue, on passait à un projet de rejet.

Mme FOURASTE : On avait une mesure d'instruction. On a maintenu la mesure d'instruction. Si les réponses ne sont pas fournies, on passera au projet de rejet. Mais là, nous avons maintenu car la plupart des réponses avaient été faites fournies.

Evaluateur de l'Afssaps : On peut faire autant de tours qu'on veut. En général, lorsqu'on pose des questions en mesure d'instruction et que les réponses ne sont pas satisfaisantes, cela veut dire qu'ils ne répondront jamais. Potentiellement, ils auront beaucoup de difficultés à répondre. Donc, on fait un projet de rejet pour écourter le dossier mais on peut faire plusieurs mesures d'instruction l'une à la suite de l'autre.

M. VITTECOQ : Et le reste de l'ordre ? Le reste des dossiers a été analysé.

Merci à tous.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-présidents:

Mme Véronique ANDRIEU

M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

MEMBRES SUPPLEANTS

Mme Véronique ANDRIEU

M. Jacques BELEGAUD

M. Jean-François BERGMANN

M. Michel BIOUR

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Robert COHEN

M. Bernard DIQUET

M. Rémy GAUZIT

M. Bernard ROUVEIX

Mme Frédérique KUTTENN

Mme Isabelle FOURASTE

Mme Anne GAYOT

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Daniel MARZIN

M. Charles MASSON

M. Jean OUSTRIN

M. Philippe MAINCENT

M. Alain BAUMELOU

M. Claude THERY

M. Michel GUERBET

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Daniel VITTECOQ

M. Jean-Michel WARNET

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean Paul GIROUD

M. Jean-Paul TILLEMENT

M. Jean-Roger CLAUDE

Membres de droit

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

M. Dominique MARANINCHI
M. Philippe LECHAT

Participants de l'Afssaps

Pierre DEMOLIS

Dossier CHMP

CAPRELSA (cancer thyroïdien médullaire)
Mme F. NOWAK (Institut national du cancer)

Dossier : collyres Néosynéphrine

Mme Françoise BAVOUX (CRPV de Paris)