

Commission d'AMM du 14 juin 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 9 minutes.

M. VITTECOQ : Je vous propose que l'on débute la séance. Merci d'être là aujourd'hui, une nouvelle fois.

A-t-on le quorum ?

Evaluateur de l'ANSM : La réponse est oui.

M. VITTECOQ : Si vous pouvez faire notre cérémonial sur les conflits d'intérêt.

Evaluateur de l'ANSM : Je projette les conflits d'intérêt pour les dossiers. Je les rappellerai, comme à chaque fois, au fur et à mesure de la séance.

Pour le premier dossier qui est Vectarion, il faudrait que M. MARZIN, M. CLAUDE et M. MAINCENT sortent de la salle, s'il vous plaît.

▪ **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission numéro 520 du 31 mai 2012**

M. VITTECOQ : Avant qu'ils ne sortent, on va approuver le procès-verbal de la réunion précédente, si vous êtes d'accord.

S'il n'y a pas de commentaire, on considère qu'il est approuvé.

▪ **Réévaluation du bénéfice / risque : Vectarion**

M. VITTECOQ : On aborde le premier sujet : réévaluation du rapport bénéfice / risque de Vectarion. C'est une belle bouffée d'oxygène.

Merci à M. KOUZAN, M. HOUSSET, Mme ALT et bien entendu, M. CARON.

Mme ALT : La carte d'identité du médicament : en tout cas, Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1982, avec une mise sur le marché en 1983 (une commercialisation depuis vingt-sept ans). Aujourd'hui, c'est un médicament en liste II. L'indication pour le Vectarion comprimé est l'insuffisance respiratoire avec hypoxémie, en rapport avec une bronchite chronique obstructive. Ceci est très important.

A l'heure actuelle, le Vectarion comprimé n'est plus commercialisé que dans deux pays en Europe, la France et la Pologne, et le Brésil au niveau mondial.

D'un point de vue cinétique, il a une biodisponibilité pas trop mauvaise, augmentée par les aliments, avec un volume de distribution important et un temps de demi-vie d'élimination à 30 jours. Lorsque l'on examine d'un peu plus près le dossier, il y a cinq métabolites, le métabolite majoritaire étant le bismésilate inchangé qui est la molécule active d'un point de vue pharmacodynamique. La demi-vie, lors de prises répétées, est entre 30 et 60 jours – ça, c'est très important – avec un *steady-state* entre trois et six mois – ce que l'on savait déjà plus ou moins – et surtout une grande variabilité interindividuelle qui avait été mise en évidence dès les études cliniques de phase III et par la suite.

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), le mécanisme de l'almitrine est complexe. Je reprends ce qui est dit :

- effet positif modeste sur la PaO₂ par stimulation des chémorécepteurs périphériques aortiques et carotidiens ; cet effet serait indépendant de toute modification de la ventilation globale ; et
- un effet direct sur la vasoconstriction pulmonaire.

Le profil des effets indésirables est le suivant :

- des troubles du sommeil ;
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées) ;
- des neuropathies périphériques par lésion axonale ; et des amaigrissements qui ont fait l'objet de plusieurs enquêtes (une première enquête présentée à la Commission nationale de 1985, en décembre, une deuxième enquête présentée au Comité technique, en mars 1990, une troisième enquête, en mars 2001). Ces trois enquêtes concernaient les deux spécialités à base d'almitrine sur le marché français, à savoir Duxil et Vectarion.

Pour refaire l'historique parce que c'est important : les cas de neuropathie périphérique et /ou d'amaigrissement avaient été mis en évidence dès la mise sur le marché, avec une imputabilité bonne. Il y avait également des amaigrissements, avec le Duxil, chez des patients qui ne présentaient pas de pathologies respiratoires.

Le RCP a été modifié, avec les mises en place du schéma séquentiel (ce schéma séquentiel a été appliqué en mai 1986), un respect des doses et une information des prescripteurs et des patients. L'effet dose-dépendant est très rapidement évoqué. Un suivi national de pharmacovigilance a été décidé.

En 1990, il y a eu une réévaluation, quatre ans plus tard, avec – je vous ai mis simplement les incidences qui restent toujours – des incidences de notification spontanée. On a dissocié, à cette époque-là, les cas CRPV et les cas laboratoire parce qu'il est extrêmement difficile d'éliminer les doublons. On note néanmoins, sur cette période de quatre ans, une nette diminution des fréquences des neuropathies associées ou non à des amaigrissements et des amaigrissements isolés.

En mars 2001, sur une période de neuf ans cette fois-ci, la troisième enquête consistait à mesurer l'impact de l'information sur la fréquence et la gravité des neuropathies périphériques telles qu'on les connaissait. Pour les deux formes de Vectarion, comprimé et injectable, on notait (puisque l'on avait déjà noté, fin des années 80) une diminution de fréquence de notification des neuropathies. Bien évidemment, il y avait toujours cet effet dose-dépendant et durée-dépendante qui évoquaient la possibilité d'un effet cumulatif.

Les RCP ont été modifiés. J'insisterais pour dire que le schéma posologique a été exprimé en fonction du poids corporel, avec une limitation à 100 mg qui existait déjà avant, mais ceci a été rappelé chez les gens de poids normal. Par ailleurs, le schéma séquentiel devait être respecté de façon formelle. Une reconduction de la prescription devait être réévaluée à six mois, chose très importante.

La présente enquête couvre une période de onze ans (du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2011). Il y a très peu d'observations (44 observations). Je passerai rapidement les détails : une prépondérance masculine liée à la prépondérance de la pathologie chez les patients de sexe masculin. Les indications ont été très difficiles à mettre en évidence. Il a en effet été très difficile de relever une prescription AMM. Souvent, ce sont des prescriptions hors AMM. Je vous dirais simplement qu'il y a 11 cas d'insuffisance respiratoire, sans autre mention. Par la suite, il y a des données quelque peu farfelues : emphysème, dyspnée, bronchite.

La posologie quotidienne est respectée : 100 mg dans la majorité des cas (1 cas à 300 mg, posologie inconnue : 9 cas).

Schéma séquentiel : très souvent non précisé, très peu d'informations. On sait que souvent, il n'est pas réalisé.

Parmi les effets indésirables, il y a des choses que l'on connaît, bien évidemment. Il y a des neuropathies (8 graves du fait de l'hospitalisation motivée en raison du bilan étiologique à réaliser :

- 1 cas avec réintroduction positive
- 8 cas pour les paresthésies, avec une réintroduction positive ; et
- 1 cas de mouvements anormaux avec une somnolence.

D'un point de vue métabolisme, des effets indésirables que l'on connaît également : des pertes de poids isolées dans 5 cas qui sont souvent importantes (qui vont de 2 à 3 kg). Il y a tout de même eu, parmi ces 9 cas et parmi tous les autres cas des pertes de poids très importantes allant jusqu'à 10, 15, 20 kg.

Il n'y a pas de différence en termes de profil d'effets indésirables, même si le nombre d'effets indésirables est très faible par rapport aux enquêtes précédentes. Souvent, les tableaux neurologiques sont isolés. Il y a souvent un petit retard au diagnostic. L'évolution à distance n'est souvent pas disponible ; ce qui fait que ces cas ont des imputabilités C1S1. Toutefois, ce n'est absolument pas gênant. On sait pourquoi l'imputabilité est C1S1. Il faut noter :

- une récupération lente des neuropathies et non pas, comme on le pensait, une évolution favorable systématiquement à l'arrêt,

- et les pertes de poids qui sont parfois spectaculaires.

Parallèlement à ces effets indésirables neurologiques qui touchent le *System Organ Class (SOC)* neurologique et métabolique, on a vu 4 cas d'effets indésirables cutanés, rien de majeur :

- un érythème prurigineux maculo-papuleux banal ;
- un *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*, mais l'imputabilité de l'allopurinol est supérieure ;
- un psoriasis pustuleux qui n'est probablement pas lié au médicament ; et
- un cas d'hypersudation généralisée un peu particulier – j'y reviendrai.

Les SOC divers :

- gastro-intestinal (rien de nouveau) ;
- affections hématologiques (des thrombopénies) ;
- affections hépatobiliaires (pas de signal) ; et
- les autres cas.

Parallèlement, on a repris les périodes d'enquête, depuis la commercialisation jusqu'au 31 décembre 1999 puisque l'on avait jamais revu l'ensemble des autres effets indésirables. Là, je me suis contentée de vous présenter toutes les données sous forme d'un tableau.

D'une part, les données base nationale de pharmacovigilance (BNPV) : 62 cas autres que neuropathie, paresthésie et amaigrissement (62 cas sur un total de 303 cas pour l'ensemble de la période). Le laboratoire, lui, a 303 cas pour un total de 2 591 cas hors doublon, avec les CRPV. Il n'y a rien qui ressort vraiment, comme vous pouvez le constater, en termes de SOC (un peu la peau, mais ce n'est vraiment rien de majeur ; c'est très faible).

Il faut également noter quelques cas de tachycardies (13 cas). Il ne faut pas se focaliser là-dessus. Les troubles généraux qui sont un SOC à part comprennent des effets indésirables très différents. Il y avait des malaises, des dyspnées, des hypotensions. On a également revu toutes les fiches *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* concernant le SOC hépatobiliaire qui ne montraient rien de particulier.

Il n'y a pas de SOC particulier qui ressort hormis ceux que l'on connaissait déjà. Il y a néanmoins quelques cas de tableaux neurologiques qui sont un peu particuliers, dans la mesure où il y a des tremblements, des céphalées, avec des hypersudations généralisées qui n'ont rien à voir avec les hypersudations nocturnes chez l'insuffisant respiratoire, mais qui sont néanmoins interpellantes et qui pourraient évoquer un mécanisme central. Il y a également, parmi les pertes de poids, la mention de diminution de l'appétit qui figure très rarement. Cela ne veut pas dire qu'elle n'existe pas. Ce sont ces deux cas de figure qui nous ont fait évoquer un mécanisme central, en tout cas pour ces effets indésirables.

Une diapositive pour vous montrer, sur la période de 1983 à 2011, l'incidence de notification. On voit très bien le pic des premières années, avec la baisse, dans les années 1985 à 1989, qui traduit l'information faite au prescripteur et au patient, également la baisse des chiffres de vente, avec un pic, en 2000, qui correspond tout simplement au fait qu'à ce moment-là, le laboratoire a récupéré certaines données des CRPV.

C'est la même chose pour les neuropathies qui restent tout de même majoritaires puisque 78 % des notifications, en général, sont des neuropathies.

Nous avons fait rapidement une analyse des cas de décès. Dans la base :

- 9 cas dont,
- 6 cas sans rapport avec l'effet,
- et une imputabilité difficile à établir.

J'ai mis les détails :

- hépatite fulminante dans un contexte de surconsommation de paracétamol ;
- *DRESS* – j'en ai déjà parlé ; et
- un tableau d'hypoglycémie dans un contexte de probable insulinome.

Parmi les cas de décès du laboratoire, il y a :

- 16 cas dont ;
- 10 cas sans rapport avec l'effet ;
- 2 cas de causes inconnues ; et
- 4 cas où l'imputabilité est difficile à établir :
 - o une confusion après un jour de traitement, dans un contexte de prise de théophylline ;
 - o une intoxication médicamenteuse volontaire avec 20 comprimés de Vectarion, héroïne et benzodiazépine ;
 - o une défenestration ; et
 - o un patient cachectique avec une perte de poids très importante et une neuropathie très évolutive.

Voici le tableau de chiffres des ventes qui a bien diminué, qui a diminué d'emblée à la fin des années 1990 et qui, depuis 2000, continue de diminuer.

Une estimation du nombre de patients en mois a été réalisée par le laboratoire, sur une estimation également d'une posologie quotidienne de 1,6 comprimés, mais qui ne tient pas compte du schéma séquentiel. De ce fait, ça n'a pas beaucoup de valeur. Il est très difficile d'évaluer la réalité du schéma séquentiel auprès des patients. On note une baisse constante des prescriptions et surtout, une répartition des prescriptions qui a changé par rapport à ce que l'on connaissait au début (de la commercialisation du produit), avec 80 % des médecins généralistes prescripteurs, 9,6 % de pneumo-allergologues et 8 % de médecins hospitaliers.

Je voudrais simplement faire des commentaires sur la structure chimique de l'almitrine. L'almitrine est une benzylpipérazine – que vous voyez là – substituée par un benzène et à laquelle est accolée deux molécules de fluor dont on sait très bien qu'elles augmentent les demi-vies d'élimination.

De l'autre côté de la molécule, pipérazine substituée, il y a un noyau triaziné avec deux radicaux amines et une chaîne allylique. C'est tout de même une molécule compliquée.

Il y a également une similitude de structure avec le TriFluoroMethylPhenylPiperazine (TFMPP). Le benzylpipérazine et le TFMPP sont des pipérazines qui, début des années 2000, ont été utilisées à usage récréatif. Au départ la benzyl pipérazine est un vermifuge qui a été utilisé chez le rat.

Nous avons également demandé les données de toxicologie animale devant ces pertes de poids qui nous interpellaient. Aussi bien chez le rongeur que chez le chien, à des doses de toxicité subchronique essentiellement, on notait une diminution de prise de nourriture et d'eau dans toutes les espèces, une perte d'appétit qui est plus facile à mesurer chez le chien que chez le rongeur, avec une diminution des ingesta. Chez le rongeur, ça a été un peu plus subtil puisque l'on notait un ralentissement de l'évolution pondérale. Par ailleurs, il y a une étude, chez la souris, qui montrait une diminution de la croissance pondérale. Toutes les études chez l'animal montraient une perte de poids ou une non-prise de poids ; ce qui est pareil.

Certaines études animales montrent également des troubles de la démarche, à très fortes doses, et des raideurs musculaires. Ce sont des doses de 200 mg environ, 200 mg/kg.

La discussion porte moins sur :

- la modification de cette molécule qui est passée d'un Service Médical Rendu (SMR) important, dans les années 85, à un SMR insuffisant – Martine vous en parlera ;
- que sur les neuropathies axonales qui persistent, même si elles sont faibles, et dont on pense qu'elles sont comme toutes les neuropathies axonales d'un mécanisme toxique relatif (dose-dépendant, durée-dépendant) ; et
- et que sur cette analogie de structure chimique dérivée de la BenZylPipérazine (BZP) qui est une explication tout à fait plausible des pertes de poids.

L'almitrine n'a plus de place dans la prise en charge de la BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), selon les *guidelines*, depuis quelques années. Le schéma posologique séquentiel ne permet pas d'éviter une accumulation du produit. On l'a vu. Souvent, il n'est pas respecté.

Il y a des choses curieuses que l'on n'a jamais expliqué, c'est cette association de neuropathie qui relève d'un mécanisme périphérique à une perte de poids qui, elle, relève d'un mécanisme – on est quasiment

certain – central. On n'a jamais trouvé d'explication. Cette association est surprenante. Elle a été mise en évidence dans une étude, chez le rat, par une équipe japonaise.

Les pertes de poids sont spectaculaires parfois progressives, rapides, isolées ou associées à une neuropathie. Elles sont souvent codées en « grave », du fait de l'hospitalisation qui est motivée pour réaliser un bilan complet.

En ce qui concerne les neuropathies :

- le mécanisme n'est pas complètement élucidé ;
- l'installation subaigüe, comme pour la plupart des neuropathies médicamenteuses, sensibles à prédominance distale ;
- elles sont souvent codées en « non encore rétabli » :
 - o soit parce que l'on a une période de suivi trop courte et que l'on ne peut pas conclure ; elles ne sont pas toujours, malheureusement, réversibles ;
 - o soit parce que l'atteinte axonale est définitive et irréversible ;
- un effet dose-dépendant, durée-dépendant ;
- au départ, le rôle de l'insuffisance respiratoire chronique avait été évoqué ; toutefois, ce n'est pas une cause classique des neuropathies sensitives ;
- on a parlé, à un moment (tout au début), de facteurs de risque tels que diabète, éthylisme et étiologies carencielles. Je pense qu'il faut plutôt les retenir comme des pathologies ou des facteurs additifs.

Il y a peu de données histologiques que je vous présenterai : une des toutes premières qui a été menée dans le cadre d'un mémoire de toxicologie en 1983-1984. Il y en a quelques-unes qui montrent des vitesses de conduction au niveau des neurones moteurs normales, avec une diminution au niveau des neurones sensitifs et une diminution d'amplitude des potentiels d'action sensitifs. D'un point de vue anatomo-pathologique, il y a une diminution de densité des fibres myélinisées et peu de signes de remyélinisation. Enfin, au microscope électronique, il y a des produits de dégradation myélinique dans les chambres de digestion schwanniennes et dans les macrophages.

Enfin, au vu de l'ensemble des données analysées, la balance bénéfice / risque, pour nous, est défavorable.

M. VITTECOQ : Pour l'instant, on n'a pas encore vu le bénéfice. On a surtout vu le risque.

Evaluateur de l'ANSM : Voilà le bénéfice. Je vais vous présenter les données d'efficacité qui ont fait l'objet d'une évaluation en groupe de travail préalable et dont je vous présenterai uniquement les conclusions.

Première diapositive : petit rappel de l'AMM, juste pour poser les bases en termes d'efficacité : l'indication est « *l'insuffisance respiratoire avec hypoxémie, en rapport avec une bronchite chronique obstructive* ». C'est le libellé de l'autorisation de mise sur le marché qui a été octroyée depuis 1982.

La posologie telle que mentionnée actuellement dans le RCP, est :

- un mode d'administration en traitement séquentiel (celui-là est mentionné depuis 1986) qui consiste en une phase initiale de traitement de trois mois, puis un arrêt de traitement de un mois en alternance avec deux mois de traitement ;
- des doses quotidiennes qui, comme nous a expliqué Mme ALT, ont été réduites ; elles sont maintenant de 50 à 100 mg, en deux prises, par jour et,
- pour le poids corporel de moins de 50 kg : ne pas dépasser la 50 mg/j.

Il y a des mises en garde en termes d'effets indésirables et sur la nécessité de réévaluer la reconduction de la prescription tous les six mois. Les conditions de prescription et de délivrance sont celle de la liste II.

Diapositive suivante : Le mécanisme d'action décrit dans la littérature est une double activité qui concourt à l'amélioration de la PaO₂ par modification des rapports ventilation / perfusion. Pour cela, sont évoqués un effet agoniste des récepteurs périphériques carotidiens et aortiques, de manière à augmenter la réponse ventilatoire à l'hypoxie (un effet analeptique respiratoire qui est variable en fonction des doses), et un effet vasoconstricteur artérielle pulmonaire par effet direct de l'almitrine).

D'après les publications et les travaux disponibles il est toujours difficile de déterminer l'importance respective de chacun de ces mécanismes dans les résultats que l'on va observer avec l'administration du Vectarion comprimé chez les patients hypoxiques. Néanmoins, le fait est que la vasoconstriction pulmonaire

qui est induite par l'almitrine est un mécanisme contraire à celui de l'oxygénothérapie qui elle, par contre, exerce un effet relaxant sur le muscle artériel pulmonaire. On en parlera peut-être plus amplement lors de la discussion. Compte tenu de ce mécanisme d'action, il est donc nécessaire d'apporter la confirmation qu'il se traduit en réel bénéfice clinique.

D'une façon générale, lorsque l'on entame la réévaluation de la balance bénéfique/risque d'une spécialité, conformément à l'article R.5121-45-1 du Code de la santé publique, le laboratoire titulaire concerné est invité à fournir les données d'efficacité. C'est donc ce qu'il a fait en l'occurrence dans son dossier de réponse.

Je vais vous présenter les données fournies par le laboratoire sur le plan de l'efficacité. Elles sont exclusivement bibliographiques. Le laboratoire a ainsi présenté douze publications qui sont datées de 1983 à 2003, issues de revues nationales et internationales. Il a sélectionné les essais qui ont inclus plus de 30 patients traités pendant plus de trois mois. Comme vous le voyez sur les diapositives), ces 12 publications se répartissent en des études, pour les plus anciennes, qui ont été réalisées selon un schéma d'administration continue, correspondant aux premiers travaux. On y compte deux essais en ouvert et cinq essais en groupes parallèles contre placebo que l'on détaillera un peu plus après. L'autre série d'essais a été réalisée utilisant le schéma d'administration séquentielle, celui-ci ayant rapidement pris la place de l'administration continue suite aux effets indésirables rapportés dans les tous premiers travaux.

Ces essais incluent en majorité des populations de patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), hypoxiques, avec des PaO₂ qui sur l'ensemble vont de 45 à 65 mm Hg. Certaines études incluent des patients exclusivement sous oxygénothérapie. D'autres ont exclu les patients sous oxygénothérapie. D'autres encore incluent des populations mixtes de patients sous oxygénothérapie, et non sous oxygénothérapie.

Les essais les plus anciens, c'est à dire 1985 et 1986, utilisent respectivement des doses de 100 mg et 100 à 150 mg par jour, un essai est d'une durée de douze mois et l'autre de six mois. Les effectifs sont assez importants mais étant donné qu'ils sont non contrôlés, très anciens, nous ne les développerons pas plus.

L'autre série d'essais regroupe cinq essais contrôlés contre placebo, en groupe parallèle, conduits selon un schéma d'administration continue (années: 1983, 1987, 1991, 1990, 1994) à des doses qui sont, pour les premiers assez importantes : 200 mg/j et 100 à 200 mg/j. Par la suite les doses ont été diminuées et l'essai de Gonzalez utilise 1 mg/kg/j.

J'attire votre attention sur le fait que le seul essai qui va dépasser douze mois est l'essai Bardsley de 1991 – que vous voyez là– qui est conduit sur vingt-quatre mois et réalisé en administration continue. Tous les autres essais ne dépassent pas les douze mois.

Un petit commentaire aussi sur les effectifs des patients, que l'on a mentionné ici, pour vous faire remarquer qu'il y a, en général, à part pour l'étude Arnaud et l'étude Gonzalez, une prédominance des sorties d'essais dans le groupe almitrine et dont les taux sont relativement importants : 40 %, 67 % prédominants dans le groupe almitrine par rapport au groupe placebo.

Voilà dans la diapo suivante, les études réalisées en administration séquentielle. On en compte cinq, de 1992 à 2003, conduites avec des posologies un peu plus basses puisque les premiers essais, comme je vous le disais, montraient pas mal d'effets indésirables aux posologies plus élevées. Les doses journalières sont autour de 1 à 1,5 mg/kg ; ce qui correspond, à peu près, à la posologie actuelle de l'AMM.

Un petit commentaire sur l'étude Sans-Torres parce que le laboratoire considère qu'elle n'est pas pertinente, dans le sens où la dose utilisée est trop faible. Effectivement, le sous-groupe de patients pesant de 50 à 75 kg n'auraient reçu que 50 mg/j ; ce qui serait une dose inférieure à celle qui est préconisée aujourd'hui. Néanmoins, en lisant la publication, il n'est pas possible de déterminer combien de patients sont vraiment traités à cette posologie. Quel est l'impact de cet éventuel sous-dosage dans l'étude? Il est difficile à déterminer. Sans dévoiler la suite, cette étude est totalement négative.

Concernant les durées de traitement, elles ne dépassent pas douze mois. Le même commentaire peut être fait sur les perdus de vue où le déséquilibre est constant pour toutes les études en administration séquentielle. Les sorties d'essai sont toujours prédominantes dans le groupe almitrine par rapport au groupe placebo et atteignent des pourcentages qui sont supérieurs à 30 %. Ceci peut suggérer quelques réserves sur l'analyse qui sera faite dans les publications. Outre le fait que ces observations marquent le manque d'adhérence au traitement par l'almitrine, les analyses n'ont pas toujours été faites en intention de traiter (ITT). On a beaucoup de perdus de vue et une seule publication évoque une analyse en ITT.

Vous avez dans le relevé d'avis qui est joint à l'ordre du jour de plus amples détails et commentaires sur les études et leurs résultats. Je vais ici juste vous présenter les grands critères.

PaO₂: Le critère de jugement principal, dans les études, est toujours la PaO₂, avec des variations en moyenne qui vont, pour les administrations continues, de + 4,9 à + 7 mm de mercure. Les variations moyennes en traitement séquentiel, sont du même ordre, +3,2 à +6,7. Des valeurs maximales, pas toujours identifiables, peuvent aller jusqu'à 12 à 15 mm de mercure d'amélioration, par rapport à la valeur à l'inclusion, chez certains sujets.

Dans les publications, c'est statistiquement significatif par rapport au placebo, sauf pour Sans-Torres qui serait à une dose moindre, et Nowak dans le groupe 75 mg/j, en continu, où la différence par rapport au placebo n'est pas significative non plus. Certaines études présentent des taux de répondeurs définis par une amélioration de la PaO₂ supérieure à 5 mm Hg. Parfois, ces taux sont significatifs par rapport au placebo (*Weitzenblum, Bardsley 1992*). Dans une étude ce taux n'est pas significativement différent du placebo (*Gonzales*). Pour les autres publications, on n'a pas l'analyse par rapport au placebo.

On a une seule étude qui évalue la désaturation nocturne. C'est l'étude Sans-Torres. Il n'y a pas de différence significative par rapport au groupe placebo.

Donc au total:

- un effet sur la PaO₂ qui existe, certes, qui reste modeste, au moins en moyenne ;
- un profil de répondeur et non répondeur dont les caractéristiques ne sont pas déterminées dans les études, aussi bien en termes de bénéfices, que de iatrogénie d'ailleurs ;
- une marge thérapeutique qui reste étroite, puisque dans les deux études utilisant des dosages moindres de 1 mg/kg/jour, on n'a pas de différence statistique.

Concernant la PaCO₂ : la capnie n'est pratiquement pas modifiée, quelquefois un peu, mais souvent on ne retrouve pas d'effet.

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) : il n'y a pas de modification au travers des publications.

L'effet sur la dyspnée : les résultats sont contradictoires: trois études montrent un effet sur la dyspnée. Il reste très modeste. Ce sont des études anciennes. Toutes les autres études ne montrent pas d'amélioration de la dyspnée par rapport au groupe placebo. *A contrario*, une étude, qui n'était pas fournie par le laboratoire, incluant 67 patients, révèle une augmentation de la dyspnée inexplicée dans 9 % des cas, avec une dose de 100 mg/j, et 19 % des cas avec 200 mg/j, alors que le groupe placebo n'en compte que 4 %. On ne peut pas dire que les données nous permettent de valider un effet sur la dyspnée.

Performance à l'exercice : elle est mesurée habituellement par le test de marche. Une publication, Bakran, avec une administration continue, rapporte une amélioration sur le test de marche. C'est une étude plutôt ancienne. Elle inclut un faible effectif : 23 patients et utilise 100 mg/j en administration continue. Il n'y a que 19 patients qui ont terminé l'étude et chez qui ce critère a pu être mesuré d'après la publication. Les trois autres études qui ont évalué le test de marche de six minutes ne montrent pas d'amélioration par rapport au groupe placebo. Dans les autres études, on n'a pas de mesure. De ce fait, sur les performances à l'exercice aussi, ce n'est pas très démonstratif non plus.

Effet sur la qualité de vie : une seule étude a mesuré la qualité de vie dans les BPCO. C'est l'étude Sans-Torres qui ne montre pas de différence par rapport au placebo. Pour les autres publications, il n'y a pas de notion d'évaluation de la qualité de vie.

Effet sur l'évolution de la maladie : les études étant de durée relativement courte, on n'a peut-être pas assez de puissance pour pouvoir conclure. Néanmoins, on a tout de même trois études qui montrent l'absence de différence, par rapport au placebo, en termes d'hospitalisations et de poussées d'insuffisances ventriculaires droites. Une étude, l'étude *Vectarion International Multicentre Study (VIMS)* qui est assez ancienne (1987), multicentrique, conduite en utilisant une administration continue et ayant inclus un gros effectif, évoque un moindre taux d'hospitalisation dans le groupe almitrine. Il y a néanmoins quelques réserves sur cette étude, dans le sens où il y a beaucoup de perdus de vue, prédominant dans le groupe almitrine (40 %) par rapport au groupe placebo (25 %). Ceci peut rendre l'interprétation difficile. D'autre part, vu son ancienneté, ces résultats sont-ils extrapolables au contexte actuel de la prise en charge de la BPCO? C'est à débattre. Les autres publications n'apportent pas d'information sur l'évolution de la maladie.

Délai de mise sous oxygénothérapie: l'ensemble des études qui ont été fournies ne permettent pas d'établir un bénéfice en termes de délai de la mise sous oxygénothérapie, quelle que soit la sévérité des patients.

Effet sur l'hémodynamique pulmonaire : il faut rappeler que les études en administration aiguë montrent un effet vasoconstricteur pulmonaire avec une augmentation transitoire de la pression artérielle pulmonaire et de la résistance vasculaire. Par contre, en administration chronique, les publications existantes ne montrent pas de modification de l'hémodynamique pulmonaire ; ce qui peut être interpréter comme non péjoratif pour

le produit, mais ce n'est pas non plus un bénéfice en termes de traitement de la BPCO. En effet, comme on le sait, l'hypoxémie induit une vasoconstriction pulmonaire. De ce fait, on voudrait plutôt, comme le fait l'oxygénothérapie, que l'hémodynamique pulmonaire s'améliore.

L'effet sur la survie : comme précédemment évoqué, il y a une seule étude qui a été menée sur plus de douze mois et qui avait pour objectif l'évaluation de la survie. C'est l'étude Bardsley, en 1991, qui a été conduite chez un sous-groupe de patients de l'étude *VIMS* (89 patients qui étaient issus de quatre centres d'investigations de l'étude *VIMS*). Il s'agit d'une administration en continu à des doses élevées (entre 100 et 200 mg/j), avec un taux important d'abandon puisque l'on reste avec un effectif de 33 patients (14 sous almitrine et 24 pour le placebo) au bout des 24 mois. Il y a une estimation par Kaplan-Meier qui est faite dans la publication et les auteurs de la publication mentionnent : "Pas de différence statistiquement significative en termes de survie, par rapport au groupe placebo". Les résultats ne sont pas du tout en faveur de l'almitrine en termes de survie d'ailleurs. Il n'y a aucun bénéfice rapporté en termes de survie avec le Vectarion dans l'ensemble de la littérature.

Contexte actuel de la prise en charge de la BPCO: il faut dire que depuis l'octroi de l'AMM de Vectarion, l'arsenal thérapeutique médicamenteux s'est globalement beaucoup enrichi avec notamment, l'acquisition de connaissances sur la physiopathologie des BPCO. La prise en charge de la BPCO s'est considérablement améliorée. On a aujourd'hui à disposition des alternatives avec des traitements plus variés et de mécanismes d'actions différents qui agissent sur d'autres paramètres et sur d'autres fonctions respiratoires. Les recommandations françaises et internationales – on l'a dit – ne mentionnent plus du tout l'almitrine comme un traitement de la BPCO, ni des hypoxémies. L'ancienneté du produit et des essais cliniques peut expliquer l'absence d'essais comparatifs avec les traitements actuels. Mais je voudrais tout de même revenir sur la courbe des chiffres de ventes d'un point de vue bénéficière cette fois ci. La diminution de prescriptions et de ventes sur les deux dernières décennies témoigne tout de même assez significativement du fait que, en pratique clinique, l'almitrine n'a pas eu beaucoup de succès face aux alternatives innovantes qui sont apparues. Dans les autres pays, le produit n'est plus commercialisé, sauf en Pologne pour l'Europe, et au Brésil, hors Europe. Les autres pays d'Europe dans lesquels il avait une AMM initialement ne commercialisent plus, d'après les données du laboratoire.

Pour conclure :

- une augmentation de la PaO₂ qui est modeste en moyenne, du même ordre en administration séquentielle ou continue, avec une marge thérapeutique étroite, au vu des études à moins d'1 mg/kg/j qui ne montrent pas d'effet sur la PaO₂ en moyenne.
- il n'est pas établi que l'almitrine s'accompagne d'un bénéfice clinique en termes de survie ou de ralentissement de la maladie, ni même de qualité de vie elle-même liée à la dyspnée, les performances à l'exercice, les exacerbations et les hospitalisations, pour lesquelles il n'y a rien de très démonstratif.
- En outre, le mode d'action du produit agissant par majoration de la vasoconstriction hypoxique est un mécanisme contraire à celui de l'oxygénothérapie, ce qui ne permet pas du tout de préjuger d'un bénéfice de l'almitrine au long cours. Le retentissement de ce mécanisme reste incertain.

En conclusion, l'avis du groupe de travail était que le produit n'a plus sa place dans la prise en charge thérapeutique de l'hypoxémie chronique. Les effets indésirables que l'on a bien documenté font d'autant plus pencher la balance bénéficière / risque en défaveur du maintien de l'autorisation de mise sur le marché.

Cette dernière diapositive, pour vous rappeler l'avis de la Transparence qui, en juin 2011 et en septembre 2011, a donné un avis défavorable à l'inscription aux collectivités et au remboursement de la spécialité. Avis mis en application par arrêté du 30 mars 2012 (publié au journal du 6 avril 2012) qui a radié cette spécialité des collectivités et des spécialités remboursées (à partir du 1er mai 2012).

M. VITTECOQ : Merci bien.

Juste une précision parce qu'il y a des petits relents d'autres dossiers antérieurs qui... Quand on dit qu'il n'est plus commercialisé dans les autres pays de la Communauté européenne, c'est-à-dire que c'est le laboratoire qui l'a retiré ou il y a des pays qui ont retiré l'AMM ?

Evaluateur de l'ANSM : Nous avons interrogé les pays européens. Les réponses autant du côté du laboratoire que des agences sont un abandon volontaire par le laboratoire de la commercialisation de son produit. Il n'est pas fait état de procédure de réévaluation du bénéfice/risque dans les pays pour ce produit.

M. VITTECOQ : Vous avez parlé de la vasoconstriction artérielle. Les hypertensions artérielles pulmonaires, il y en a ou pas ou... ?

Evaluateur de l'ANSM : Je vais laisser la parole aux pneumologues.

M. HOUSSET : Pas aux doses faibles. Aux doses élevées, il y a eu des augmentations transitoires de la pression artérielle pulmonaire.

M. VITTECOQ : Transitoires, mais... ?

M. HOUSSET : On ne peut pas en dire plus que cela. Il n'y a pas eu énormément d'études. C'est une molécule qui, dans les années 80, avait beaucoup stimulé les discussions parce que c'était un produit qui, aux doses utilisées, ne modifiait pas la ventilation. Il n'y avait pas d'augmentation de ventilation qui pouvait expliquer une augmentation de la PaO₂. C'était une molécule qui avait un effet sur la distribution de ventilation perfusion. C'était quelque chose de nouveau et qui avait beaucoup stimulé les discussions. Par ailleurs, nous avons pas mal discuté, lors des recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) de 2003, sur comment présenter l'almitrine. Nous avons été très factuels en disant que ça augmentait effectivement la PaO₂ chez certains patients, mais qu'il nous fallait des données supplémentaires sur la qualité de vie et l'espérance de vie. Dans les suites, comme l'a très bien dit Martine, il n'y a pas eu du tout de signal d'amélioration de qualité de vie et d'espérance de vie. Et le produit a donc disparu complètement des recommandations.

M. KOUZAN : Ce produit est l'illustration d'une problématique générale des médicaments dans les maladies chroniques. Est-ce que la modification d'un marqueur se traduit en bénéfice clinique ? On connaît ça dans d'autres pathologies. Là par exemple, le marqueur est l'oxygénation sanguine. Indiscutablement, l'oxygène est augmenté dans le sang, de 6 à 7 mm de mercure, chez les répondeurs. Toutefois, contrairement à l'oxygénothérapie avec laquelle la modification se fait par un apport exogène, ici, ça se fait par exagération de la vasoconstriction hypoxique qui est, finalement, le mécanisme délétère à l'origine de ce que l'on appelle le « cœur pulmonaire chronique ». De ce fait, on est dans une situation où l'oxygène est bénéfique dans certaines conditions. Ce sont les essais des années 70 où il faut vraiment avoir l'oxygène très bas dans le sang et où il faut prendre l'oxygène pendant au moins 18 heures par jour, pour avoir un bénéfice de survie. Cela a été démontré contre placebo. On sait par exemple que dans des cas frontières où l'oxygène sanguin est au-dessus de 55, entre 55 et 60, 65, l'administration d'une oxygénothérapie n'a pas prouvé son bénéfice, probablement parce qu'à ce moment-là, la vasoconstriction hypoxique n'est pas encore suffisamment établie et pérenne. De même, l'intermittence de l'oxygénothérapie de 12 heures par jour sur 24 heures, au lieu de 18 heures, n'a pas montré son efficacité pour les gens qui ont simplement une baisse de l'oxygène, la nuit.

Par conséquent, on sait déjà que remonter l'oxygène n'est bénéfique, en termes de survie, qu'en dessous d'un certain seuil et à condition d'amener l'oxygène pendant, au maximum, dans l'idéal, 24 heures sur 24. Là, l'illustration de ce dossier, quand on revoit à la fois l'effet sur les marqueurs et l'absence d'effet sur la survie, c'est qu'augmenter un marqueur ne se traduit pas automatiquement en bénéfice clinique. En effet là, l'augmentation se fait en exagérant le mécanisme qui est postulé comme étant délétère dans la genèse du cœur pulmonaire chronique.

Evaluateur de l'ANSM : C'est juste pour répondre à votre question de tout à l'heure, M. VITTECOQ, suite à la *Non Urgent Information (NUI)* que l'on a faite pour les pays européens. On a demandé à chaque fois si le produit était commercialisé. S'il ne l'était plus, pour quelle raison ? Chaque fois qu'il n'était plus commercialisé ou qu'il y avait eu un retrait de l'AMM, il nous a été répondu que c'était à la demande du laboratoire. Quand on a interrogé le laboratoire, quand il a pu répondre, il nous a dit que c'était pour des raisons commerciales (en raison de la diminution des chiffres de ventes). Il n'y a eu aucun cas où l'on nous a dit qu'il avait été retiré pour des raisons de sécurité.

M. LECHAT : Juste une précision : l'AMM est toujours active, au moins, dans un pays européen. Il me semble, en Pologne ?

Evaluateur de l'ANSM : Oui, ça n'enlève pas notre problème d'arbitrage. Par contre, il était largement commercialisé. Actuellement, il n'est plus commercialisé qu'en Pologne.

M. LECHAT : Oui, mais l'AMM est toujours valide, c'est-à-dire que...

Evaluateur de l'ANSM : Non, on est d'accord.

M. LECHAT : Il y a une dissociation entre la commercialisation et l'AMM. On peut arrêter la commercialisation et garder l'AMM.

M. VITTECOQ : En Pologne, on sait le chiffre de ventes ? Il est important ou il est... ?

M. KOUZAN : Il n'est pas très important. Les chiffres de ventes, d'après ce qu'a fourni le laboratoire, j'ai noté que le plus gros du marché est la France. A chiffre équivalent, c'est la Corée.

M. LIEVRE : Je voulais seulement faire une remarque sur la forme. On a un dossier réévaluation du rapport bénéfice / risque qui est proposé à cette commission. On est censé pouvoir se faire tranquillement une idée

du rapport bénéfice / risque, d'après le dossier. Le risque – heureusement, on a l'excellent rapport de la Commission de pharmacovigilance.

Sur la présentation des études, il y a de bonnes choses. Toutefois, il manque des choses évidentes, comme savoir lesquelles ont été faites par le laboratoire, lesquelles ont été faites par, éventuellement, des équipes indépendantes. Ça, on peut le savoir. Il y a un certain flou sur la population d'analyse. J'ai pu lire qu'il n'y avait qu'une seule analyse en *ITT*. D'accord, mais c'est tellement simple de mettre dans un tableau : la population d'analyse, c'est tant et tant. Là, il y a peut-être juste des maladroites de présentation qui font que... « Sorties d'étude », je ne sais pas ce que ça veut dire. C'est utilisé par l'industrie pharmaceutique pour désigner, aussi bien les arrêts de traitement, que les perdus de vue, souvent. On voudrait bien savoir exactement de quoi il s'agit. Pourquoi les patients ont arrêté ? Les motifs d'arrêts de traitement, c'est quelque chose d'extrêmement important pour savoir évaluer les résultats d'une étude. Les résultats sont donnés de façon très partielle parce que l'on n'a jamais les résultats dans le groupe placebo. Ce serait intéressant de le savoir. On n'a pas d'information sur la qualité de la *randomisation*, savoir comment a été montée l'étude et si l'on est sûr que le double insu a été respecté jusqu'au bout.

De ce fait, j'aimerais bien que pour des données de réévaluation bénéfice / risque, on ait des dossiers qui soient vraiment étoffés, que l'on revienne le plus possible aux données antérieures. On ne sait pas s'il y a des métabolites actifs, par exemple. On ne sait pas s'il y a des interactions médicamenteuses possibles. Je ne sais pas quel est le... s'il y a des Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) qui sont impliqués dans le métabolite de ce médicament.

Pour une réévaluation, je pense qu'il faut un dossier vraiment solide. Si l'on était quelques années en arrière – maintenant, le laboratoire fait profil bas peut-être – il prend ça et il nous dit : « Oui, on va regarder. C'est parfait. On a trouvé, enfin, une bonne posologie. Vous voyez, les neuropathies, les amaigrissements sont en train de disparaître complètement. On a toujours un bénéfice sur l'oxygène. » On aurait eu les discours habituels. Ça serait peut-être passé. Il y a vraiment un parallèle entre les deux. Avec le Mediator, on avait un bénéfice sur Hb1Ac. Ici, on a un bénéfice, peut-être, sur l'oxygène. On peut le mettre en doute sur des arguments méthodologiques, mais on ne les a pas tous dans le dossier pour pouvoir présenter quelque chose à l'Europe. On va aller à un arbitrage, probablement. Si le laboratoire veut contre-attaquer – ce qui n'est pas certain – à l'arbitrage, je pense qu'il faudrait avoir un dossier qui soit plus construit que ce que l'on a ici, pour pouvoir convaincre la commission.

M. VITTECOQ : Sur le fond, Martine, je pense que vous avez quelques éléments de réponse.

Evaluateur de l'ANSM : En présentant les données bibliographiques, j'ai oublié de le dire dès l'introduction...je tiens à préciser que dans la mesure où il s'agit d'un dossier bibliographique l'évaluation est limitée aux informations qui figurent dans les publications. Quand j'ai dit : « Il y a une seule étude qui évoque une *ITT* », c'est en référence à la publication de Goreka qui mentionne clairement avoir fait son analyse en *ITT*. Pour le reste, j'ai recherché – j'ai bien lu, on a bien relu – ce n'est pas toujours évident de savoir si l'analyse a été faite en *ITT*, ou en *per-protocol*. Les publications sont, en plus, assez anciennes. L'évaluation a été vraiment limitée à l'information fournie dans les publications, encore une fois, qui est celle apportée par les auteurs et qui n'est pas toujours plus détaillée. De plus, aujourd'hui je n'ai bien évidemment pas voulu rentrer plus dans le détail de chacune des études pour ne pas emboliser toute la discussion de cette séance. Il est clair que le rapport d'évaluation de l'arbitrage européen qui sera rédigé rentrera beaucoup plus dans les détails de chacune des publications. Là, je vous ai fait une présentation de conclusions d'évaluation. Ceci dit, les publications sont disponibles. Je n'ai pas mis les références complètes sur les diapositives, mais vous les avez dans l'ordre du jour de la commission. Ces publications peuvent être consultées par tous.

Ça, c'est pour l'aspect méthodologique et ses limites.

Pour ce qui concerne la question des sponsors des études, ils ne sont pas toujours précisés dans chacune des publications puisqu'à leur époque, il n'y a pas obligatoirement la mention des conflits d'intérêts. Seule la publication de Sans-Torres qui est négative, exprime clairement le fait qu'elle est totalement indépendante du laboratoire. Pour les autres, on a souvent, mais pas toujours, un remerciement au laboratoire Servier par exemple pour l'analyse statistique.

M. LIEVRE : Je voulais en venir là aussi. Deux points que je n'ai pas cités : quand on fait un dossier bibliographique, il devrait être accompagné, toujours, d'une recherche bibliographique, exactement comme quand on prépare une méta-analyse, pour savoir si ce que le laboratoire a produit est un échantillon favorable de ce qui a été publié ou représente tout ce qui a été publié. Ça, ça me semble quelque chose de capital à produire dans un dossier de réévaluation.

Dans la mesure où certaines études ont manifestement été payées par Servier et que Servier a fait, semble-t-il, l'analyse, c'était possible de demander à Servier de réaliser une analyse en *ITT*, par exemple, ou de

donner plus d'informations sur les essais qu'ils ont payés, dont ils ont contrôlé les données et qu'ils ont analysées ou au moins, que l'on ait la fin de non-recevoir du laboratoire, pour nous éclairer.

Evaluateur de l'ANSM : Je ne sais pas si les données sources sont conservées, vu qu'elles ont plus de dix ans. D'autre part,...

M. LIEVRE : Non, je vous arrête tout de suite. Si l'on regarde la législation, les données de tous les essais cliniques doivent être conservées par le laboratoire, jusqu'à la fin de la commercialisation du produit. De ce fait, il n'y a pas quinze ans comme pour les investigateurs. C'est la fin de commercialisation du produit.

M. VITTECOQ : M. LECHAT, vous voudriez faire un commentaire ?

M. LECHAT : Oui. M. LIEVRE, on comprend bien votre intention. Sur le critère intermédiaire de l'Hb1Ac, excusez-moi, c'est, en grande partie, validé vis-à-vis du bénéfice sur la complication microvasculaire du diabète. Là, vous avez un effet sur la PaO₂. Par ailleurs, comme les pneumologues nous ont expliqué, il s'accompagne d'une vasoconstriction pulmonaire. Ce n'est pas pareil, d'où, prudence.

Dans le principe, vous avez raison sur l'analyse des essais. Je vous suis. Simplement, là, dans le cadre d'une réévaluation bénéfique / risque telle qu'on la pratique actuellement, en revoyant toute la bibliographie, si vous avez un doute sur l'analyse, il y a moyen (puisque l'on va rentrer dans une période contradictoire avec Servier) de demander (si vous pensez que c'est nécessaire, si l'on pense qu'on ne peut pas se faire une idée suffisante) à Servier une analyse complémentaire, en cernant bien ce qui a été sponsorisé par Servier, de ce qui ne l'a pas été (à supposer que l'on arrive à vraiment le savoir ; ce qui n'est pas très facile).

Maintenant, vous dites que Servier, en principe, a toutes les données. Ce n'est pas sûr qu'il ait toutes les données (des données qu'il n'a pas sponsorisées). Vous savez, comme moi, la difficulté de conserver toutes les données. Vous avez raison, dans le principe. Dans la pratique, ça va être difficile. Ce que l'on peut faire, c'est si, à partir de ce qui a été présenté là, on n'est pas tout à fait convaincus, on pourra y revenir.

M. LIEVRE : Personnellement, je suis parfaitement convaincu de la négativité du rapport bénéfique / risque, du fait de l'absence de bénéfice clinique (bénéfice que l'on devrait attendre sur la dyspnée, sur le test de marche, éventuellement sur la mortalité). On n'en a pas. En face, on a un risque.

Ma remarque était – je l'ai dit – de forme. C'était l'application à ce dossier, éventuellement, d'une remarque que l'on pouvait faire sur tous les dossiers de réévaluation du bénéfice / risque. Ici, on est dans une situation qui est effectivement très claire sur le plan bénéfique / risque. Dans des situations plus difficiles où il peut y avoir de la contestation, on est léger dans la forme.

M. CARON : On peut comprendre les réserves méthodologiques de M. LIEVRE. On peut effectivement les accepter. Ce dossier a des limites, à ce niveau. Il n'en reste pas moins vrai que le problème auquel on est confronté, auquel était confronté la Commission nationale de pharmacovigilance est un problème relativement simple. Tout compte fait, nous sommes devant un risque de neuropathie sensitive et / ou d'amaigrissement démontrés persistants, avec des réintroductions positives. La moitié des cas sont graves. Certaines de ces neuropathies ne régressent pas ou régressent extrêmement lentement. De plus, dans certains cas de pharmacovigilance les indications ne sont pas respectées par rapport à l'autorisation de mise sur le marché, et le schéma séquentiel parfois absent (de toute façon, même si ce schéma séquentiel est respecté, dans certains cas ça n'empêche pas la neuropathie et / ou l'amaigrissement de survenir.

Par ailleurs, face à cet effet indésirable persistant depuis de très nombreuses années (depuis des décennies), nous avons ce bilan de sécurité à confronter à des données qui sont relativement parlantes :

- un possible effet vasoconstricteur pulmonaire dont il reste à évaluer la pérennité en cas de traitement chronique
- une activité modeste sur un critère intermédiaire (la PaO₂), sans retentissement sur la capnie ;
- une absence de démonstration d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité, dans les rares études qui ont évalué ce problème ;
- une absence de démonstration d'efficacité symptomatique, en termes de dyspnée, en termes de périmètre de marche.

On peut ajouter à cela un SMR insuffisant et désormais l'abandon, dans les recommandations, qu'elles soient nationales ou internationales, de toute préconisation d'utilisation de ce produit. Je trouve que ce bilan a conduit, de façon très logique la Commission nationale de pharmacovigilance à estimer, et à l'unanimité en plus, que le risque était en l'état, et désormais, inacceptable. Je pense qu'il faut rappeler cette conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance.

M. LIEVRE : Je suis entièrement d'accord avec votre analyse.

M. BELEGAUD : Question très courte : on évoque les neuropathies. Madame, vous avez montré, dans le dossier toxicologique, l'existence histologique, par microscopie électronique, d'atteinte du système nerveux central et notamment, au niveau des...

Mme ALT : Système nerveux périphérique.

M. BELEGAUD : Je voulais savoir si ces données figuraient dans le dossier initial de 84 ou si ce sont des données apportées par Servier ou par d'autres.

Mme ALT : Ce sont des atteintes neurologiques périphériques.

Le dossier que je cite dans le rapport est un mémoire qui a été fait dans le cadre d'un Diplôme Universitaire de toxicologie (DU) réalisé, je pense, à l'initiative d'un patron de toxicologie qui a fait faire ce rapport par un élève. Il y a eu, par la suite, quelques publications qui citent également des données histologiques qui vont dans le même sens. Il n'y a pas toujours de données de microscopie électronique.

M. BELEGAUD : C'était chez le chien, je crois. Vous avez cité tout à l'heure.

Mme ALT : Oui, il y avait des études chez le chien et chez le rat. Là, les quatre cas dont j'ai parlé étaient chez l'homme.

Je voulais peut-être aussi apporter un élément de réponse à M. LIEVRE. Je comprends tout à fait vos remarques sur les données cinétiques, mais on en avait très peu au départ. Ce qu'il faut savoir, c'est que lors de la première enquête de pharmacovigilance, dès 85, on s'est beaucoup penchés (aussi bien l'Agence du médicament que le laboratoire) sur la possibilité d'expliquer ces neuropathies, avec des fourchettes de doses d'almitrine. Le dosage de l'almitrine a été mis au point. On s'est rendu compte de plusieurs choses : il n'y a absolument pas de relation entre la gravité des effets indésirables et les taux d'almitrine. Il y avait une très grande variabilité interindividuelle, du fait d'un compartiment profond, important.

Ce que je regrette et que j'ai toujours regretté, c'est que la rubrique toxicologie animale n'était pas renseignée.

M. HOUSSET : Juste un point pour compléter, c'est qu'il n'y avait aucun effet sur la qualité de vie, aucun effet visible sur la survie. De ce fait, à un moment donné, on s'était dit : « Ça serait peut-être intéressant d'utiliser ce médicament pour retarder la mise sous oxygénothérapie » ; ce qu'avait évoqué, tout à l'heure, M. KOUZAN. Les études qui ont été faites ne montrent aucun effet dans ce sens-là.

M. VITTECOQ : Ce que l'on a bien compris du débat et de la présentation que vous avez faits, c'est que finalement, il y avait eu un certain engouement pour le mécanisme, intellectuellement au début, qui pouvait paraître attractif et qui, en soi, peut faire comprendre l'AMM. En effet, aujourd'hui, quand on juge, vingt ou trente ans après, on se demande comment on a pu faire des choses pareilles. On voit, d'ailleurs, le chiffre de vente qui va tout à fait avec ça, finalement. Il y a une espèce d'engouement. Par la suite, ça diminue. Il ne reste que ce qu'il y a. Entre autres, ça ne fait pas grand-chose sur l'accès à l'oxygène, sur la dyspnée... Ça ne fait même rien du tout.

J'ai trouvé votre jugement quelque peu sévère, M. LIEVRE, sur la façon de réévaluer le bénéfice, pour avoir été impliqué au début, dans nos réunions bénéfice / risque – je ne sais plus qui avait lancé l'alerte où l'on avait dit – « Il faut le faire. » On voit les délais pour que l'industriel soumette les choses. Ils sont ce qu'ils sont. Le contenu est ce qu'il est. L'industriel gère ça comme ça. Il faut se débrouiller avec. Après tout, là, on va voter quelque chose. Comme l'a dit M. LECHAT, on verra bien ce que va dire l'industriel. Si jamais il y avait un avis négatif, il va falloir qu'il trouve des arguments pour répondre entre autres, à tous les points que vous précisez. Pourquoi est-ce à l'Agence de faire tout le « boulot » d'aller chercher les choses ? C'est une vraie question.

Donc, je retiens que la France reste un des seuls pays à commercialiser ce produit.

Je suis désolé, mais je n'ai pas bien compris les HTAP, elles peuvent être réversibles, mais somme toute, comme les gens arrêtent le traitement... S'ils le continuaient tout le temps, jusqu'à ce que mort s'ensuive, ils auraient peut-être une HTAP.

Enfin, on perd du poids. Néanmoins, s'il y a une chose dont on est sûr, c'est que l'on perd du poids. Je trouve que ça fait pas mal d'éléments qui interpellent.

M. LECHAT : Pour l'HTAP, il y a un mécanisme d'hypertrophie et de prolifération cellulaire qui fait que vous avez une hypertrophie des parois, dans l'HTAP primitive en tout cas. Là, probablement, la vasoconstriction seule donne une HTAP, mais qui disparaît si vous arrêtez le traitement, a priori.

M. HOUSSET : Tout ça, ce sont des hypothèses qui reposent sur quelques travaux. Je ne pense pas que l'on puisse en tirer argument, ni dans un sens ni dans un autre. Actuellement, on n'a pas de données,

vraiment, sur l'hypertension artérielle pulmonaire dans une prise au long cours. Il semble qu'il n'y ait pas d'hypertension artérielle pulmonaire aux doses qui sont préconisées de façon discontinues. C'est tout ce que l'on peut dire.

M. VITTECOQ : Pour que ces informations soient complètement claires avant le vote, l'almitrine c'est Vectarion, mais Duxil, c'est l'almitrine aussi. On vote sur Vectarion et Duxil ou que sur Vectarion ?

Evaluateur de l'ANSM : Duxil n'a plus l'AMM.

M. LECHAT : Vous pouvez dire un commentaire sur la voie IV ?

Evaluateur de l'ANSM : Il y a un autre Vectarion par voie injectable intraveineuse. Toutefois, dans la mesure où il est restreint à l'usage hospitalier et dans une autre indication, sa réévaluation fera l'objet d'une procédure séparée, différente. Aujourd'hui nous discutons le comprimé de Vectarion, celui libéré en ville.

M. VITTECOQ : Vous rappelez l'autre indication pour la forme IV, c'est quoi ?

M. HOUSSET : Eventuellement, pour l'aide au sevrage des exacerbations de BPCO ventilées et pour aider à lever la sédation des gens qui sont au réveil, après anesthésie, je crois.

M. KOUSAN : Je voulais juste dire que l'almitrine en IV augmente la PaO₂. Les réanimateurs s'en servent de temps en temps pour extuber plus vite ou ventiler moins longtemps. C'est clair que l'exagération de la vasoconstriction hypoxique, pendant trois à dix jours de réanimation, n'a rien à voir avec l'exagération de la vasoconstriction hypoxique pendant des mois et des mois. De ce fait, ce sont deux problématiques totalement différentes en ce qui concerne le bénéfice et le risque. On n'en discute pas aujourd'hui. Ce sont deux problématiques qui n'ont rien à voir.

Evaluateur de l'ANSM : Juste à titre de précision : le Duxil n'a plus d'autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, l'évaluation du bénéfice / risque pour lequel un avis a été soumis à la commission aujourd'hui, c'est le Vectarion per-os.

M. VITTECOQ : La question, est : considérez-vous le rapport bénéfice / risque du Vectarion per-os favorable ou défavorable ?

Mme GAYOT, vous avez voté ?

Mme GAYOT : Oui.

M. VITTECOQ : D'accord.

Bien. Pendant que l'on ramasse les copies, on va peut-être passer au dextrométhorphan.

Le résultat pour Vectarion, c'était à l'unanimité favorable au retrait ou défavorable au maintien sur le marché.

Merci à M. HOUSSET, M. KOUSAN et Mme ALT.

Résultat des votes : Avis DEFAVORABLE à l'unanimité

▪ Réévaluation des conditions de prescription et de délivrance : dextrométhorphan

Evaluateur de l'ANSM : Excusez-moi. Juste pour le dextrométhorphan : il va falloir que je repointe pour savoir si j'ai le quorum parce que M. GUILLEMAIN doit sortir, en plus de M. CLAUDE, M. MAINCENT, M. SERRIE, M. MARZIN et M. OUSTRIN.

M. VITTECOQ : On y va.

Evaluateur de l'ANSM : Juste pour présenter, en deux secondes, le sujet puisque M. MALLARET va exposer le rapport qu'il a réalisé.

En deux mots : le dextrométhorphan est un antitussif opiacé d'action centrale. Ce produit avait fait l'objet d'un point, en 2009. Devant l'apparition de cas notifiés au niveau français et devant le nombre de cas d'abus augmentant aux Etats-Unis, il a été décidé d'ouvrir une enquête d'addictovigilance, en 2011. Par ailleurs – ça, c'est peut-être le point le plus important – en janvier de cette année ont été notifiés des cas d'hospitalisation chez des adolescents qui abusaient de médicaments à base de dextrométhorphan.

Le sujet a été présenté en Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, le 19 avril dernier. Je laisse M. MALLARET, qui a été l'expert, présenter son rapport.

M. MALLARET : Effectivement, le dextrométhorphan est un antitussif à prescription médicale facultative qui fait, récemment, l'objet d'abus et de cas de dépendances, en France, alors que c'est une substance qui est largement abusée aux Etats-Unis, en raison notamment du fait qu'il est au-delà du comptoir.

Les antitussifs sont relativement consommés en France. On voit que les antitussifs dérivés de l'opium sont également largement consommés en France. C'est l'intérêt du travail de synthèse de Lapeyre-Mestre et Palmaro d'avoir montré que cette consommation en France, grâce aux données recueillies au niveau européen, est élevée.

Pour les alcaloïdes de l'opium, mais aussi pour dextrométhorphan, on voit que l'on est le troisième consommateur de dextrométhorphan en Europe.

C'est un antitussif qui est actuellement sur liste 1 des substances vénéneuses mais qui, dans les conditions actuelles de constatation (dans les sirops, les doses unitaires ou les quantités remises) fait qu'il est exonéré de la liste 1 pour toutes les spécialités (il y en a 40 en France) qui ont une AMM pour des effets antitussifs.

Comme l'a dit Nathalie, il y a eu beaucoup de cas d'abus aux Etats-Unis. Ces abus arrivent en France sous forme d'une mode chez des jeunes de plus en plus en jeunes, en abusant pour se « défoncer ».

Le dextrométhorphan est un antitussif un peu spécial, dans la mesure où il fait partie également des substances dissociatives. On connaît la kétamine anesthésique, la phencyclidine (qui est aussi un anesthésique), l'*angel dust* (la poussière d'ange), bien connue des toxicomanes américains. Le dextrométhorphan, aux Etats-Unis, est appelé la PCP (la PhenCyclidine du Pauvre).

C'est effectivement un dérivé de l'opium qui est sous différentes formes, en France (sirop, comprimé, capsule). Il faut savoir que, par ailleurs, il peut être vendu sous forme de poudre, sur internet.

C'est un antagoniste non compétitif du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). C'est l'explication de son effet dissociatif comme la kétamine, la phencyclidine et d'autres substances. Aussi, c'est un agoniste des récepteurs $\delta 1$ qui peut expliquer ses effets hallucinogènes qui sont recherchés par les usagers. Il a une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Par ailleurs, c'est un antagoniste des récepteurs nicotinique et un inhibiteur de recapture de la sérotonine ; ce qui peut expliquer des cas d'interactions et de syndromes sérotoninergiques, soit isolés, soit surtout, en inflation avec d'autres substances. Il faut voir surtout qu'il agit par son effet propre, mais aussi par son métabolite, le dextrophan.

Il est rapidement absorbé. Il fait intervenir le cytochrome P450 2D6. On connaît bien ce métabolisme. Le métabolite dextrophan est actif. Les durées des effets vont de trois à huit heures.

Le potentiel de dépendance expérimental chez l'animal, comme chez l'homme, est connu. Il se comporte (le dextrométhorphan et surtout le dextrophan) comme un antagoniste de la NMDA puisqu'il généralise. Il a le même type d'effet que d'autres substances qui ont les mêmes mécanismes, aussi bien les agonistes $\delta 1$ que les antagonistes NMDA. C'est par ce biais-là qu'il a ces effets et en particulier, les effets hallucinogènes recherchés ; ce qui est même décrit dans la littérature internet des effets lors de l'usage. On peut, en quelque sorte, en fonction de la dose ingérée, avoir des effets différents : un effet euphorisant et agréable à 2 mg/kg. Si l'on augmente les doses, on peut avoir des hallucinations et aboutir, parfois, à des sensations de mort imminente, de réalisation de sortie de l'esprit du corps, des effets qui sont bien écrits par les usagers d'hallucinogènes et en particulier, de kétamine. C'est ce qui est fait par les usagers depuis longtemps, quand ils utilisent le dextrométhorphan. Ce qui est le plus inquiétant, c'est l'usage par des jeunes, voire des très jeunes (des collégiens, en particulier), lorsqu'ils veulent se défoncer un peu comme ils peuvent se défoncer avec l'alcool, par exemple.

Comme tout hallucinogène, il a également des signes de dépendance physique, mais qui sont beaucoup plus modérés, avec des signes de sevrage, d'autant plus qu'il a des effets de type opiacé plus modérés. Ce n'est pas le problème chez ces usagers. Ce n'est pas le problème de dépendance physique. C'est surtout le problème de dépendance psychique et la recherche d'un effet hallucinogène. De ce fait, on n'est pas dans le cadre d'un contexte où la dépendance physique peut poser un problème clinique.

En France, avant 2003, il n'y avait pas de cas signalé. Toutefois, il faut rappeler que comme ce médicament n'est pas prescrit par des médecins (les médecins, souvent, ne voient pas ces cas-là puisqu'ils sont utilisés par des personnes qui vont l'acheter en pharmacie et qui peuvent, soit avoir des hallucinations temporaires soit, éventuellement, être hospitalisés, comme ça a été le cas récemment)...

Entre 2003 et 2008 : 12 cas. C'étaient surtout des personnes désocialisées, des personnes en marge de la société qui le recherchaient à des buts hallucinogènes. Ce sont, en gros, des polytoxicomanes qui, à l'âge de 30 ans, avaient essayé beaucoup de substances et qui, entre autres, essayaient la dextrométhorphan. Ce

qui est plus inquiétant, c'est cette émergence, entre 2009 et 2012, de plus de cas : 25 cas signalés au centre. Il y en a deux de plus depuis la période de l'enquête. Ce sont des personnes plus jeunes, de 20 ans en moyenne, avec des extrêmes entre 11 et 36 ans.

Toutes les spécialités sont concernées. Il est vrai qu'il y a aussi bien les sirops que les comprimés, choisis selon leur intérêt. Ce qui fait l'abus, c'est surtout la prise importante (c'est-à-dire, de prendre un flacon ou deux flacons en une seule fois, ou toute une plaquette de comprimés), avec des hospitalisations transitoires pour ces aspects. Heureusement, en France, on n'a pas eu de cas de décès. Il y en a dans d'autres pays du monde.

Comme ce sont plutôt des jeunes collégiens (ce ne sont pas des toxicomanes actuellement chroniques ou des personnes substituées qui utilisent ces substances) il est logique que l'on n'obtienne pas de signalement fréquent par les personnes qui sont suivies dans les centres de substitution qui donnent lieu à des enquêtes comme Oppidum. Par conséquent, il n'est pas illogique qu'il y ait peu de cas à signaler dans ce type d'enquête.

Un problème différent, ce sont les cas de décès qui sont recensés chez les toxicomanes. Là, on est dans un domaine manifestement différent. On trouve du dextrométhorphanes dans le sang ou les urines des personnes décédées. C'est dans un contexte de toxicomanie à l'héroïne parce que là, c'est un autre problème. L'héroïne est souvent coupée (pour faire des bénéfices aux trafiquants) avec le dextrométhorphanes. De ce fait, il est logique que l'on trouve du dextrométhorphanes dans le sang et les urines, mais on est dans un contexte tout à fait différent. Manifestement, actuellement, le dextrométhorphanes n'a pas été très important. Ce n'est pas un facteur majeur dans la survenue du décès. On pense que c'est plutôt l'héroïne, prise avec cette poudre, qui est responsable du décès. Effectivement, lorsque des saisies seront faites, on trouve du dextrométhorphanes, de façon plus concentrée qu'avant, dans ces poudres saisies. Je répète, c'est un contexte tout à fait différent. Ce sont les toxicomanes qui sont héroïnomanes et qui s'administrent, parfois sans le savoir, du dextrométhorphanes.

C'est ce qui était rappelé dans ces enquêtes, sur des saisies ou des échantillons de substances (le dextrométhorphanes est de plus en plus présent comme produit de coupe, avec un effet psychoactif, bien sûr existant), et qui expliquait l'alerte de la Direction Générale de la Santé (DGS), en 2011, sur ces problèmes d'héroïne. Par ailleurs, on verra que pour les aspects de dépendance au dextrométhorphanes, des abus chez les collégiens, il y a eu un communiqué de l'Agence du médicament, en avril 2012.

Ce problème de dextrométhorphanes et d'addiction au dextrométhorphanes, aussi bien chez les collégiens, (avec les adolescents, avec le dextrométhorphanes acheté en pharmacie ou le dextrométhorphanes présent, acheté sur internet ou éventuellement, associé à l'héroïne) donne lieu à des addictions extrêmement fréquentes aux Etats-Unis ; ce qui explique qu'il y ait des centres spécialisés d'information et de prévention, aux Etats-Unis, contre l'addiction au dextrométhorphanes.

Il y a, sur internet, des informations sur cet usage de dextrométhorphanes, avec ses risques. Le fait que ce ne soit pas arrivé en France, que l'on puisse extraire et purifier, en gros, le dextrométhorphanes de la spécialité pharmaceutique, pour que le dextrométhorphanes soit retrouvé plus pur et plus abusé, en enlevant tous les excipients présents dans la spécialité. Cette extraction a été constatée aux Etats-Unis et n'est pas constatée en France. Par conséquent, ça a un côté rassurant, pour l'instant, en France.

Il faut voir que cette substance est, soit ingérée, parfois prise, parfois sniffée, mais essentiellement ingérée. Il n'y a pas d'injection intraveineuse de dextrométhorphanes habituellement. De ce fait, ça a aussi un côté « rassurant » de voir qu'il n'y a pas, en plus, de prise de risque infectieux ou autre dans ce contexte.

M. VITTECOQ : Il y a des injections intraveineuses avec l'héroïne ?

M. MALLARET : Avec l'héroïne, il n'y a pas de description d'usager qui utilise le dextrométhorphanes en se l'injectant, le dextrométhorphanes pur.

Aux Etats-Unis, c'est un réel problème puisque beaucoup d'indicateurs, aussi bien des réseaux d'hospitalisation, le système *Drug Abuse Warning Network (DAWN)* qui évalue les hospitalisations pour usage récréatif de drogue, montrent que de nombreux jeunes utilisent le dextrométhorphanes pour se défoncer, pour avoir une euphorie ou des hallucinations.

Entre 1999 et 2004, il y a un abus, multiplié par dix, de dextrométhorphanes. Beaucoup de jeunes, aux Etats-Unis (5 %), ont utilisés des antitussifs, y compris le dextrométhorphanes. C'est à propos de dextrométhorphanes qu'a été sorti le concept du *Pharming*, c'est-à-dire, le fait d'aller acheter en pharmacie, qu'il soit au-delà du comptoir ou en deçà du comptoir, le dextrométhorphanes, aux Etats-Unis. En effet, c'étaient des jeunes qui allaient acheter du dextrométhorphanes et faisaient le tour de différentes pharmacies pour en avoir des grosses doses et pour pouvoir en abuser.

Les données toxicologiques montrent qu'effectivement, les effets, chez l'animal, sont une hyperlocomotion, une hyperactivité motrice, qu'il y a des signes d'intoxication qui sont très proches d'autres antagonistes NMDA, avec un nystagmus, mydriase, hypertension. C'est le même type de syndrome que l'on peut voir avec la kétamine, avec, parfois en plus, un syndrome sérotoninergique. En effet, j'ai rappelé que c'était un inhibiteur dans la recapture de la sérotonine.

La naloxone peut partiellement améliorer les signes d'intoxication, mais ce n'est que partiel.

Dans les cas accidentels, aux Etats-Unis, il y a eu quatre décès et aussi des cas d'abus de dextrométhorphanes qui ont été suivis de décès. Il n'y en a pas en France, actuellement.

En France, il y a un certain caractère d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses qui concerne toute la spécialité.

Aux Etats-Unis et dans d'autres pays, ça a été, devant ces abus, un mouvement d'une part, dans certains Etats, de mettre, en deçà du comptoir, le dextrométhorphanes, pour voir une diminution des cas d'abus. Certains Etats américains ont interdit l'accès, au-delà du comptoir, du dextrométhorphanes pour les mineurs.

En Suède, en raison de deux décès survenus, le dextrométhorphanes a été mis en prescription médicale et secondairement, n'est plus commercialisé.

Par ailleurs, pour rappeler l'effet des doses élevées, l'Allemagne a retiré les comprimés qui étaient fortement dosés.

Dans d'autres pays européens où il y avait des cas d'abus, en particulier l'Estonie, mais d'autres, il y a eu un passage de l'*Over The Counter (OTC)* à la prescription médicale du dextrométhorphanes.

En conclusion, cet antitussif a un effet qui est surtout un effet antagoniste NMDA et un effet $\delta 1$. Il n'a pas les effets antitussifs opioïdes, comme on peut le voir avec la morphine ou la pholcodine. Il a un potentiel d'abus modéré, mais qui le rapproche de la phencyclidine et de la kétamine. Il est hallucinogène dose-dépendant, ce qui le différencie beaucoup d'autres substances opiacées puisqu'il est franchement hallucinogène.

Ce qui est inquiétant, c'est qu'il y a une vague européenne d'abus des dissociatifs. On sait que la kétamine est beaucoup plus utilisée et abusée en France et en Europe.

Ce qui est inquiétant actuellement, c'est que devant ces cas qui sont sûrement sous-diagnostiqués, sous-notifiés (puisque parfois, des pharmaciens nous signalent, sans pouvoir en faire une observation clinique, des cas d'achat par des groupes de jeunes, que ce soit en région parisienne ou ailleurs, de dextrométhorphanes)...

C'est pour dire que d'une part, c'est un usage abusif qui peut être responsable d'hospitalisation, qu'il y a une marge thérapeutique étroite puisque les hallucinations viennent tout de même à des doses relativement supérieures à la dose thérapeutique qui n'est pas très élevée, qu'actuellement, il y a une grande accessibilité puisque c'est un produit qui est en prescription médicale facultative, qui est officiellement *OTC* (même s'il est en pharmacie, il est rarement au-delà du comptoir) et que par ailleurs, il est accessible sur internet. Là, bien sûr, on aura une difficulté plus importante pour limiter son accessibilité.

C'est une proposition qui a été faite par la Commission des stupéfiants que je résume là : c'est, d'une part – même s'il y a eu déjà des informations qui ont été faites, je pense qu'il faut informer à nouveau les professionnels de santé – modifier l'information incluse dans le RCP, avec une harmonisation, pour informer sur ces cas d'abus et ces complications d'abus, avec les interactions, en particulier, les risques de syndrome sérotoninergique. La troisième proposition, qui était aussi la proposition de la Commission des stupéfiants, était que cet antitussif soit sur prescription médicale pour diminuer l'accès de cette substance qui, manifestement, étant achetée en pharmacie, peut être abusée par des jeunes adolescents, avec les conséquences que l'on voit.

Merci.

M. VITTECOQ : Merci à M. MALLARET.

Evaluateur de l'ANSM : Juste une précision et un complément.

Effectivement, un certain nombre de spécialités sont en *OTC*. En tous les cas, certaines des spécialités qui ont été achetées par les adolescents étaient remboursables, par conséquent, n'étaient pas devant le comptoir.

Ce que je veux souligner, c'est que ce n'était pas forcément une sécurité de l'avoir derrière le comptoir ; c'est-à-dire que les adolescents demandent au pharmacien le médicament, même s'il est derrière.

M. MALLARET : Effectivement, le fait de mettre ces spécialités en deçà du comptoir ne serait pas suffisant, d'une part parce que l'expérience montre que le plus souvent, ce médicament est en deçà du comptoir, même si officiellement, il pourrait être au-delà, et que par ailleurs, les jeunes le demandent au pharmacien et les obtiennent de cette façon. Le pharmacien délivre ou ne délivre pas. Néanmoins, dans les deux cas, il signale les problèmes qui surviennent.

Evaluateur de l'ANSM : J'ai deux questions qui font suite à votre présentation. Je vous confirme, comme l'a dit l'évaluateur de l'ANSM, que certains sont devant le comptoir.

Néanmoins, j'ai un petit problème : comment est-ce que l'on situe le dextrométhorphanne par rapport à la codéine ou à l'éthylmorphine ? D'une manière générale, quelle est la politique de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sur la révision du bénéfice / risque des spécialités de la toux ?

Je vous renvoie à la pholcodine (Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché du 24 mars 2011) où il avait déjà été évoqué que le prochain que l'on se faisait sur la liste était le dextrométhorphanne, et que ce serait bien de se poser cinq minutes pour avoir une réflexion cohérente sur la prise en charge de la toux en automédication.

Evaluateur de l'ANSM : Je pense que là, on est quelque peu au-delà de la prise en charge de la toux concernant le dextrométhorphanne.

Là, on est face à un problème de santé publique où l'on a vu des adolescents hospitalisés. De ce fait, je pense qu'il y a une réévaluation globale à faire concernant les antitussifs, certes. C'était en train d'être fait.

Néanmoins là, on est en train de répondre à un problème de jeunes qui vont dans les pharmacies, qui demandent des quantités astronomiques de dextrométhorphanne aux pharmaciens, qui les absorbent. Il y a eu tout de même deux hospitalisations en Ile-de-France.

Il me semble que là, c'est le devoir de l'Agence, aussi, de réagir par rapport à ce sujet précisément.

Par ailleurs, concernant le Néo-codion, il est vrai que le sujet du Néo-codion revient régulièrement sur le tapis. Le Néo-codion a été très longtemps utilisé comme substitution libre par les toxicomanes. Depuis l'arrivée des Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO), en 1996, on a vu clairement les ventes de Néo-codion chuter, son utilisation diminuer d'une façon extrêmement importante. Là, il s'avère que le Néo-codion est maintenant utilisé par des « vieux toxicomanes » qui l'utilisent comme dépannage de substitution, certes. Concernant le Néo-codion lui-même, il n'est absolument pas impliqué dans des primo dépendances. Ce n'est pas le Néo-codion qui est demandé par les adolescents quand ils vont dans les pharmacies. C'est le dextrométhorphanne, actuellement, qui est vraiment le produit cible.

Je pense qu'il faut réévaluer les antitussifs. C'est important. Toutefois, je pense que là, il faut que l'on réponde à un problème de santé publique qui, à mon avis, est assez important.

Evaluateur de l'ANSM : Non, mais je n'ai pas dit le contraire. Je ne suis pas « pour » ou « contre » le listage de dextrométhorphanne. J'ai bien conscience – et ça a été très bien présenté par vous, comme par M. MALLARET – du fait qu'il y a des cas graves de décès et d'abus de dextrométhorphanne.

Toutefois, ma question générale à l'Agence est : quelle est la politique par rapport à la prise en charge de la toux ? On ne peut pas se faire tout, comme ça, sur des années : les antiH1, les suppositoires au terpène, le dextrométhorphanne, la pholcodine... Ce n'est pas cohérent.

M. LECHAT : Vous êtes dans l'Agence tout de même.

Evaluateur de l'ANSM : J'ai déjà posé la question en 2011. Je vous rappelle qu'elle ne m'a été...

M. LECHAT : Vous posez la question à vous-même – et pour tout le monde – vous savez que l'on a élaboré un programme de révision systématique du bénéfice / risque de toutes les AMM d'avant 2005. Ce programme a été élaboré avec une méthodologie et toutes les spécialités. On a élaboré un ordre de révision. Ça va rentrer dans le cadre de cette procédure.

On pourra en reparler spécifiquement pour les antitussifs. Toutefois, il rentre dans le cadre général de cette procédure de réévaluation systématique des substances.

Comme il y a actuellement la réorganisation de l'Agence, je pense que le *process* va repartir dès que l'Agence sera opérationnelle avec cette nouvelle organisation.

M. BIOUR : Je voudrais faire deux remarques / questions.

La première : si l'on remet en prescription médicale le dextrométhorphanne, est-ce qu'il risque d'y avoir un détournement vers d'autres substances qui peuvent être éventuellement plus dangereuses ?

La deuxième : cela repose toujours le problème du pharmacien qui délivre des choses, souvent beaucoup de choses (un problème d'irresponsabilité dans la délivrance pharmaceutique) et ceci, sous-tendu par le manque de développement du dossier pharmaceutique. Est-ce que l'Agence ne devrait pas intervenir pour que le dossier pharmaceutique avance ?

M. VITTECOQ : M. MALLARET, première question sur : que vont aller chercher les...

M. MALLARET : Je ne pense pas que les jeunes usagers de dextrométhorphanes vont passer à un autre antitussif pour un abus, dans la mesure où c'est le seul antitussif qui a un effet hallucinogène marqué de ce type-là.

S'ils vont aller vers une autre substance, ce sera, soit un hallucinogène obtenu sur le marché illicite, soit il faudrait qu'ils obtiennent par trafic – ce qui peut arriver, vers la kétamine – en allant dérober dans les hôpitaux ou chez les vétérinaires, de la kétamine.

Il est vrai que c'est un stupéfiant. Il est tout de même beaucoup plus surveillé. Par conséquent, ce risque, à mon avis, dans ce contexte-là, ne surviendra pas.

M. VITTECOQ : Ou ils prendront plus d'alcool.

M. MALLARET : Le risque sera une défonce alcoolique. C'est aux autorités de la santé publique de diminuer le risque de défonce alcoolique et des comportements impulsifs que l'on voit (le *binge drinking*) actuellement et qui n'existait pas il y a 20 ans, mais qui existe malheureusement dans les pays scandinaves ou nord-américains.

M. LIARD : Je n'ai pas grand-chose à ajouter. Je pense qu'en effet, le dextrométhorphanes – vous l'avez souligné – il est en Prescription Médicale Facultative (PMF).

Il y a douze spécialités qui sont devant le comptoir, actuellement. Il est vrai que cette distinction n'a pas beaucoup d'intérêt parce que les produits qui ont été nommés là sont des produits qui ne sont pas devant le comptoir et que de toute façon, ils sont accessibles, dès lors qu'ils sont en prescription médicale facultative.

Il est vrai que l'on est préoccupé également par la codéine qui n'est pas devant le comptoir, mais qui est en prescription médicale facultative depuis longtemps. Vous l'avez souligné, ce n'est pas tout à fait de même nature. Néanmoins, je pense qu'il faut que l'on se préoccupe de ça, certainement dans un avenir proche également.

Le fait de relister le dextrométhorphanes apparaît probablement très cohérent. Il y a encore des alternatives puisque d'autres substances moins toxiques et posant moins de problèmes sont accessibles devant le comptoir, pour la population, pour traiter les toux bénignes. De ce fait, ça ne pose pas véritablement de problème concernant cette nature-là.

Par la suite, qu'il y ait des... On ne va pas régler les problèmes de tous les comportements. Toutefois, il apparaît assez cohérent de mettre quelques obstacles à la facilité d'accès à des produits qui sont dangereux, notamment pour les adolescents.

M. TRINH-DUC : L'utilisation, le mésusage de ce produit aux Etats-Unis semble être beaucoup plus ancien qu'il ne l'est, en France. J'imagine que les jeunes français qui ont besoin de ce type de produit savaient qu'il existait et qu'il était utilisé aux Etats-Unis.

Aujourd'hui, on voit que les notifications sont relativement récentes et en nombre limité. Est-ce à dire que les jeunes français font une utilisation raisonnable et raisonnée de ce type de produit ? Qu'ils en connaissent les limites ? Par conséquent, on ne les retrouve pas dans les signalements puisqu'ils l'utilisent de façon peut-être plus intelligente. Est-ce possible, ça ?

M. MALLARET : Je crois que vous êtes très optimiste sur la raison française et l'esprit cartésien des français, qu'ils soient jeunes ou plus âgés.

Je crois que l'on est en face d'une partie émergée de l'iceberg qui est en train de grossir. C'est un phénomène qui est débutant ; ce qui explique le signalement, probablement aussi, débutant et insuffisant parce que beaucoup de personnes – aussi bien les médecins, les pharmaciens – ne connaissent pas les effets hallucinogènes de cette substance. Je pense que c'est surtout grâce aux séries télévisées, internet que les jeunes apprennent ça.

Malheureusement, ils ne connaissent pas les dangers de ces substances. En gros, ce sont des doses énormes qu'ils vont prendre. C'est un flacon, deux flacons à la fois. Par conséquent, ils prennent des risques qu'ils ne connaissent pas. Je ne pense pas que les français sont moins à risque de complications que les autres.

M. TRINH-DUC : Vous pensez qu'ils ont découvert ça récemment ?

M. MALLARET : Oui, récemment, par les séries télévisées, par internet... Les séries télévisées américaines que j'avoue n'avoir pas vues. On m'en a parlé.

Par ailleurs, il y a eu des films sur l'usage d'hallucinogènes (il y a des films issus de bandes dessinées que j'ai vus) qui montrent bien qu'il y a une appétence nouvelle pour les hallucinogènes, soit dans un esprit de défonce, soit dans une recherche plus ou moins mystique. Par conséquent, c'est quelque chose qui est à la mode.

M. DIQUET : On est rentré dans cette affaire par les jeunes, les collégiens. Est-ce que l'on peut imaginer que ça soit connu et utilisé par des adultes, depuis déjà longtemps ? Si je pose cette question, c'est par rapport à des informations que demandent des collègues qui sont dans la Médecine et santé au travail.

Dans les déclarations d'aptitude à certains postes, il y a une grande préoccupation, à l'heure actuelle, vis-à-vis de la consommation de modificateurs du comportement. Sans aller plus loin, est-ce que l'on a des informations ? Est-ce que des adultes l'utilisent ? Est-ce qu'il y a des notifications comme quoi c'est surconsommé ?

Dernier point : est-ce que les jeunes adultes, les collégiens ont une sensibilité particulière ou est-ce que c'est l'effet de mode qui fait que ça va chez eux ?

M. MALLARET : Je crois que c'est l'effet de mode. Pour votre question sur la Médecine du travail, je crois que globalement, c'était chez les adultes pour lesquels on a pu avoir des signalements. C'était surtout pour les polytoxicomanes, des gens marginalisés et peu d'autres cas. Les adultes qui avaient ces problèmes-là étaient également des personnes qui étaient allées aux Etats-Unis, qui en avaient abusé et qui continuaient à en abuser, en France. De ce fait, c'était une espèce de toxicomanie d'importation.

Toutefois, à notre connaissance, il n'y a pas de cas d'abus chronique de dextrométhorphan, dans la population générale, au travail. C'est une piste intéressante à creuser.

Evaluateur de l'ANSM : Je voulais juste rajouter que le dextrométhorphan fait aussi l'objet d'une évaluation par le Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui a fait une préévaluation au début du mois de juin.

Le rapport est disponible, mais pas les conclusions. Il souligne qu'il est important de surveiller l'abus de dextrométhorphan dont pour l'instant, les cas sont peu fréquents par rapport à l'usage large de dextrométhorphan. Toutefois, du fait de cette large utilisation, on peut craindre une extension de l'abus.

Dans ce rapport figurent aussi les cas rapportés par différents pays. Des cas ont été rapportés aux Etats-Unis, en Australie, en Corée, en Suède et en Allemagne et particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes. C'est une même tendance qui s'observe dans les autres pays européens et extracommunautaires.

M. VITTECOQ : C'est internet.

M. REVEILLAUD : Je suis tout à fait d'accord pour la prescription médicale de ce produit-là. Je suis quelque peu étonné qu'une fois de plus, ces informations soient passées à côté de l'information des médecins. On tombe un peu des nues quand on voit ça, une fois de plus. Cette information-là aurait dû être mieux connue.

Ma question est de savoir si l'on ne pouvait pas aussi diminuer la quantité de dextrométhorphan, par unité de conditionnement. Est-ce une solution ?

On va réviser tous ces produits contre la toux. Ce ne serait peut-être pas idiot de demander aussi une réduction de la durée du traitement, sans passer par des ordonnances sécurisées, tout du moins, mais en profiter aussi pour ça.

M. MALLARET : Voilà pour cette hypothèse. Le problème est que s'il y avait une réduction de la quantité dans chaque flacon, ou du nombre de comprimés dans une boîte, et si cela restait en prescription médicale facultative, le problème restait. En effet, là, ils pouvaient prendre trois boîtes. De ce fait, le problème était contourné, en quelque sorte.

Par la suite, le problème est que si l'on diminue beaucoup la quantité, il y a aura la question du bénéfice qui a été... L'étude Cochrane qui avait montré l'intérêt dans la toux aiguë chez l'enfant, qui paraît tout de même très limité. Ça, c'est un autre problème.

S'il reste en prescription médicale facultative, on a évalué ce risque. Ça pourrait être contourné. C'est pour ça que l'on a trouvé cette seule solution : qu'il soit en prescription médicale.

Evaluateur de l'ANSM : Concernant l'information, je voulais juste vous rappeler qu'effectivement, l'Agence a publié une information, au mois d'avril dernier. Volontairement, cette information n'était pas destinée au grand public. En effet, là, pour le coup, on ne voulait pas... Autant, il est vrai que concernant tout ce qui est

médicament abusé, on essaie d'être un maximum informatif ; autant là, il ne nous semblait pas vraiment adapté de faire une information au grand public où les adolescents auraient été clairement les premiers intéressés. Par contre, nous avons ciblé cette information vers les professionnels de santé, en la relayant par les ordres (pharmaciens / médecins), également le groupe référent médecins généralistes.

Par la suite, il est vrai, je pense, qu'il va peut-être falloir la refaire. Clairement, ça a été la priorité, la chose la plus aisée à faire ; c'est-à-dire d'informer les professionnels de santé concernés, et notamment les pharmaciens.

Mme BECCHIO : Dans les professionnels de santé, il faudrait que l'on pense aux dentistes, aussi, pour les informations. En effet, les dentistes sont sollicités. Des antitussifs, ils en prescrivent parfois pour que la personne suive bien son traitement. Ils manquent d'information.

M. MALLARET : On avait pensé aussi à la médecine scolaire et aux infirmières des médecines scolaires.

M. VITTECOQ : Un dernier élément du débat, peut-être : je suis toujours sidéré. Je trouve, bien entendu, que tout ce que l'on dit est extrêmement important. Je crois qu'il faut certainement relister ce genre de médicament. Toutefois, on est toujours sidéré par le nombre de médicaments qui sont concernés, qui sont globalement des génériques. A la limite, est-ce qu'il ne faut pas avoir une réflexion, un jour ou l'autre sur le fait de laisser générer des médicaments à potentiel d'addiction ... ? Tout de même, on ne peut pas générer n'importe quoi. A vrai dire, un tel nombre de génériques fait qu'après, on banalise tout...

M. GIROUD : Il faut savoir que les génériques sont limités aux Etats-Unis. Par exemple, on a droit à trois ou quatre génériques par Etat.

C'est-à-dire que l'on ne peut pas, comme on le fait en France, à avoir 200... Par exemple, pour le paracétamol qui n'a même pas de générique puisqu'il n'existe pas en tant que générique, on a 250 produits qui contiennent du paracétamol.

En ce qui concerne le problème du dextrométhorphan, il faut constater que l'on a un bon nombre de produits qui sont des produits que l'on considère comme de prescription officinale et que ces produits qui sont de l'autre côté du comptoir, on pourrait, en effet, au moins éviter qu'ils soient de l'autre côté du comptoir. C'est, à mon avis, la chose essentielle à faire.

Par la suite, c'est la disposition du pharmacien. Le pharmacien est là pour contrôler la délivrance des médicaments. Si le pharmacien n'en est pas capable, c'est autre chose.

M. LECHAT : M. GIROUD, ce que vous venez de dire me paraît important parce que ça me surprend un peu. On a essayé, nous aussi, en France... J'ai posé la question dans la limitation du nombre de génériques. On m'a que dit c'était impossible à cause des lois du marché commercial. Vous ne pouvez pas empêcher un génériqueur de venir sur le marché.

De ce fait, ça m'intéresse de savoir sur quelles lois internationales se sont basés certains Etats des Etats-Unis parce qu'il suffit de le faire.

M. GIROUD : Au niveau de la *Food and Drugs Administration (FDA)*, je crois que c'est limité à quatre, me semble-t-il.

M. VITTECOQ : Quatre par Etat ? Oui, mais comme ils sont beaucoup d'Etats... Si ça circule entre Etats...

M. GIROUD : Je ne sais pas si c'est par Etat. De toute façon, c'est un nombre limité.

M. LECHAT : Si la *FDA* peut le faire, ça veut dire que nous, on peut le faire aussi. On m'a dit que c'était impossible.

M. VITTECOQ : Vous allez y réfléchir. En tout cas, à mon avis, c'est un sujet sur tout ce qui touche à l'addiction. C'est certainement à réfléchir.

Je vous propose que l'on passe au vote. On le fait peut-être à main levée, non ?

La question est le relistage.

Evaluateur de l'ANSM : C'est la prescription médicale obligatoire. En effet, il est déjà sur liste 1, mais avec deux exonérations. Là, ce sera pour que la prescription médicale devienne obligatoire.

Evaluateur de l'ANSM : En fait, c'est : supprimer l'arrêté d'exonération.

M. VITTECOQ : D'accord. Est-ce que parmi vous, il y a des gens qui sont opposés à ces décisions ? Suppression de l'arrêté d'exonération. Est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

M. GIROUD : Moi, je suis opposé en tous les cas.

M. VITTECOQ : Qu'en pense l'évaluateur de l'ANSM ?

Evaluateur de l'ANSM : Toujours pareil. Ce serait mieux de voter sur la prescription médicale obligatoire ou pas. Par la suite, on laisse à l'Agence la liberté de prendre des décisions.

Evaluateur de l'ANSM : C'est ce qui était prévu. On préférerait vraiment que l'on reste sur notre question initiale qui était : la volonté de remettre le produit sous prescription médicale obligatoire, sans parler d'exonération ou de telle ou telle liste. En effet, on a encore besoin d'un temps de réflexion et d'une marge de manœuvre sur la question.

M. VITTECOQ : La question est la prescription médicale obligatoire des dérivés à base de dextrométhorphan. Est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés à cette prescription obligatoire ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

Merci beaucoup.

Résultat du vote : *POUR* : 18
 CONTRE : 1

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

M. VITTECOQ : Nous passons au groupe neurologie, psychiatrie, anesthésie et antalgie

Evaluateur de l'ANSM : Juste pour le paracétamol, ce sont juste des questions au plan pharmaceutique qui ne posent pas de commentaire.

M. VITTECOQ : Si les gens sont d'accord, on entérine. D'accord. OK. Après ?

Evaluateur de l'ANSM : Le Stablon.

M. RICHE : Je vais sortir. J'ai un conflit d'intérêt scientifique. Il y a une modification de la cinétique. Dans les années 96, j'ai fait de la cinétique sur le Stablon. C'est un conflit d'intérêt scientifique. Je pourrais ne pas être d'accord avec vous.

Evaluateur de l'ANSM : Le Stablon : il s'agissait de mettre le RCP à jour, suite à la réévaluation du rapport bénéfice / risque qui vous avait déjà été présenté, avec notamment l'ajout de certains événements indésirables, des modifications des rubriques 5.1 et 5.2 qui avaient déjà été demandées par le Groupe de Travail sur les médicaments de Neurologie, Psychiatrie, anesthésie et Antalgie (GTNPA) du 12 octobre 2006 et qui n'avait pas été implémenté, mais qui, *a priori*, avait été accepté puisque ce relevé d'avis avait dû passer en commission d'AMM, et de modifier également les conditions de prescription de délivrance, tel que cela avait été décidé à la fin de la réévaluation du rapport bénéfice / risque de Stablon.

M. VITTECOQ : Je pense que tout le monde est d'accord.

Evaluateur de l'ANSM : C'est pour le Valium. C'est une saisine interne. C'est une demande de suppression de l'indication pour son utilisation dans l'anesthésie, compte tenu que le Valium n'est plus recommandé dans les protocoles d'anesthésie. Le groupe a donné un avis favorable au retrait de cette indication.

M. VITTECOQ : D'accord. Pas de commentaire ?

On arrive à Tanakan. Tanakan le retour, c'est ça ?

M. LECHAT : Oui. Je présente ce dossier. Vous vous souvenez, pour Tanakan, on avait fait une réévaluation bénéfice / risque, il y a quelques mois, qui avait abouti au résultat suivant : on ne voit pas trop de bénéfices, mais on ne voit pas trop de risques non plus.

On avait lancé une procédure contradictoire, par la suite, avec la firme. La firme nous a fait une proposition de conserver une des indications, mais en la modifiant et en nous présentant des données complémentaires de l'étude Personnes Agées Quid (PAQuid) que je vais vous rappeler.

Devant cette proposition de la firme au cours de cette phase de débat contradictoire, et devant la présentation de nouvelles données qui n'étaient pas au dossier initial, on vous représente la question.

La firme dépose une variation, demandant la modification des indications, avec la suppression des indications qui sont là, c'est-à-dire :

- la claudication intermittente,

- le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel,
- traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux, et
- le syndrome de Raynaud.

Le laboratoire est d'accord pour les supprimer.

Le débat porte sur l'indication dans le domaine des troubles cognitifs.

Je vous ai rappelé, en bas, le libellé actuel de l'indication qui est : traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique (le terme important est « pathologique ») cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

A la suite de l'étude PAQuid dont je vais vous parler maintenant, le laboratoire propose les libellés suivants : traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé (c'est traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé). On a enlevé le terme « pathologique », à l'exception des patients atteints de démences confirmés, de maladie de Parkinson, de troubles cognitifs iatrogènes ou secondaires à une dépression ou des désordres métaboliques.

Cette proposition fait suite à la présentation des résultats de l'étude PAQuid. L'étude PAQuid est une cohorte prospective française, sur 20 ans, qui a été faite chez les patients âgés de plus de 65 ans au départ. C'est un suivi, par un questionnaire, sur 20 ans, par les psychologues, sur les tests psychologiques de mémoire et de capacité cognitive.

Au départ, on avait, dans cette cohorte, 3 777 patients. De ces patients initiaux ont été exclus ceux qui présentaient des signes de démence. Comme le suivi comportait le traitement (ceux qui prenaient du Tanakan), la comparaison a été effectuée à ceux qui prenaient du piracetam. Le troisième groupe comportait les patients qui n'avaient aucun des deux traitements. Toutefois, il n'y avait aucune randomisation entre ces trois groupes. Il s'agissait d'une cohorte prospective et le suivi des patients qui prenaient le traitement. On a, sur ces 3 700 initiaux, plus que 3 612 qui se répartissent en :

- 589 : Tanakan,
- 149 : piracetam, et
- 2 874 qui ne prenaient aucun de ces deux traitements.

Ça, ce sont les chiffres de base de la cohorte. L'âge moyen est 74, 75, avec des petites différences sur la description d'âge et avec un test de *Mini Mental State Evaluation* (MMSE) au départ, en moyenne à 26.

Je vous montre le seul élément sur lequel on pourrait se baser pour observer le début d'un effet. C'est sur la différence versus piracetam versus Tanakan (c'est la deuxième ligne). Vous avez une petite différence, sur l'évolution du *mini mental state evaluation test*, « statistiquement significative » en faveur du Tanakan. Sur les autres tests, il n'y a pas de différence et peut-être une petite limite sur le troisième, sur le *visual retention test*, en faveur du Tanakan, à 0,05.

Si vous voulez, cette cohorte, bien évidemment, a toutes les insuffisances méthodologiques d'une cohorte de ce type. C'est-à-dire que ce n'est pas *randomisé*. Il n'y a pas mal de perdus de vue. Il n'y a pas mal d'informations qui nous manquent. On n'est pas surpris d'avoir des tas de données manquantes. L'analyse du laboratoire ne permet pas de savoir comment est-ce que l'on pourrait tenir compte efficacement de toutes les données manquantes ? Tous les ajustements possibles ne permettent pas de, correctement, faire l'analyse, en tenant compte des données manquantes. De ce fait, on a une absence de randomisation qui fait que quelle que soit la correction et les ajustements, il est impossible d'ajuster correctement.

Deuxièmement, on a beaucoup de données manquantes au cours d'une cohorte qui a duré 20 ans. On est, dans le genre, 40 % de données manquantes. Le modèle statistique n'est pas très clairement décrit. On est devant cette situation.

Voilà le diagramme. Le Tanakan est en vert, au-dessus. Sur le *mini mental state evaluation test*, le MMSE, vous voyez que l'évolution était peut-être un peu la pente de dégression qui est peut-être un peu plus faible avec la courbe verte du Tanakan qu'avec le piracetam.

La firme nous fait cette proposition. On vous demande votre avis. On supprime toutes les autres indications. Ça, on est d'accord. Ce libellé se différencie du précédent, dans la mesure où l'on ne fait plus appel à la notion de pathologie. Ce sont les troubles cognitifs du sujet âgé, à l'exception de toute pathologie neurologique.

Ça, c'est pour vous rappeler l'AMM que l'on supprime.

La dernière est sur l'ancien libellé. L'ancien libellé actuel est celui-là.

On vous demande votre avis sur cette proposition du laboratoire.

M. VITTECOQ : Ça veut dire que l'on revient sur la décision antérieure qui était de supprimer tout ?

M. LECHAT : Effectivement, c'est préventif. Avant de répondre à M. BIOUS, vous aviez un avis de la commission que l'on avait dit : « avis défavorable, bénéfice / risque défavorable sur toutes les indications ». On a lancé une procédure contradictoire avec le laboratoire. Le laboratoire revient avec une proposition de variation. Ce n'est pas étonnant que le laboratoire essaye de maintenir l'indication.

Mme DENNINGER : On peut dire : « non » ?

M. LECHAT : Bien sûr que vous pouvez dire : « non ». Si l'on vous demande votre avis, c'est pour que vous répondiez.

On est à la fin de cette procédure. On vous pose la question : quel est votre avis ?

M. BIOUS : Là, le libellé de l'indication est une ouverture fantastique. C'est-à-dire que tout le monde peut en prendre. Il n'y a aucun problème. C'est le traitement symptomatique. Sujet âgé, on ne sait pas ce que c'est. Là, c'est l'ouverture globale. Avant, c'était au moins marqué « pathologique ». Là, ce n'est même pas « pathologique ». De ce fait, là, c'est une ouverture globale.

M. GIROUD : C'est pour les sujets sains, ça.

M. BIOUS : Moi, je ne suis pas favorable.

M. ALBIN : Une question : c'est la proposition, là : traitement symptomatique des troubles cognitifs. C'est une proposition de l'industriel ou de la maison ?

M. LECHAT : De l'industriel.

M. ALBIN : A la lecture de l'étude que vous nous avez décrite, on n'a pas l'impression qu'ils ont prouvé que... Finalement, ils n'ont rien prouvé.

M. LECHAT : Disons que j'ai essayé de vous présenter, aussi objectivement que possible, l'étude. C'est une cohorte prospective. M. BIOUS, je pense que vous pourrez faire des commentaires méthodologiques. Toutefois, on est tous d'accord que ce n'est pas très solide et que sur un critère avec des tas de données manquantes, ça sort. C'est extrêmement léger.

M. LIARD : Quelle est la situation actuelle du Ginkgo biloba ? C'est-à-dire que la décision n'a pas été prise. Nous avons voté, ici, un avis défavorable au maintien sur le marché. Je me rappelle. J'étais tout à fait contre cette suspension, en l'absence de risque établi. Cette commission l'a voté.

Actuellement, quel est le statut existant ? Est-ce qu'une décision a été prise ? La sous-question que je pose là-dedans : si l'on vote défavorable à ce libellé qui me semble difficile de défendre, qu'est-ce qui se passe ? Est-ce que l'ancien libellé reste ? Quelles seront les conséquences d'un vote défavorable ?

M. LECHAT : Ecoutez, le directeur général prendra sa décision. Pour l'instant, statu quo.

M. VITTECOQ : C'est-à-dire que l'on a...

M. LECHAT : Excusez-moi, M. VITTECOQ. C'est-à-dire que l'on a laissé le laboratoire faire cette proposition.

M. VITTECOQ : C'est logique.

M. LECHAT : Voilà, c'est logique. On revient vers vous parce que ça nous paraît évident qu'il faut revenir vers vous. Vous nous donnez votre avis. Le directeur général prendra sa décision.

Mme DENNINGER : Là, on a le choix entre accepter la proposition de changement d'indication... Si l'on n'accepte pas la proposition, on ne va pas voter défavorable.

M. LECHAT : On revient à l'avis précédent. C'est-à-dire que vous étiez défavorable...

Mme DENNINGER : Non, je ne suis pas d'accord. Si je refuse le changement, par exemple (c'est un exemple), si je m'en tiens au refus de notre dernière commission, il n'y a pas de bénéfice, pas de risque, on annule. On ne va pas réaccepter une proposition qui va maintenir une ancienne indication. Celui qui n'est pas d'accord avec la proposition du laboratoire ne peut pas voter ça : ni favorable, ni défavorable. C'est une remarque.

M. LECHAT : Non. Ne compliquons pas. Vous étiez...

Mme DENNINGER : Si. C'est désinformatif.

M. LECHAT : On était défavorable à toutes les indications. OK.

Mme DENNINGER : Oui, aux cinq.

M. LECHAT : Aux cinq.

Mme DENNINGER : Exactement.

M. LECHAT : Ça, ça reste...

Mme DENNINGER : On en reste là.

M. LECHAT : On en reste là. Maintenant, on vous fait une proposition. Le laboratoire fait une proposition. Si vous n'êtes pas d'accord, vous n'êtes toujours pas d'accord sur l'ensemble.

Mme DENNINGER : On n'est pas d'accord, c'est tout. Non, mais ce n'est pas clair. Je ne suis pas d'accord.

M. LECHAT : Si, ça me paraît clair.

Mme DENNINGER : Je suis défavorable au changement d'indication ; ce qui maintient l'ancienne. On n'avait pas accepté de maintenir l'ancienne, la même chose. On avait bien refusé les cinq indications. Je ne suis pas folle.

M. LECHAT : Oui, je vous l'ai dit clairement.

Mme DENNINGER : Là, ça permet d'en réaccepter une.

M. LECHAT : Oui, mais c'est le *process* habituel. C'est-à-dire que s'il y a une période contradictoire, le laboratoire fait une proposition. Il dit : « Je vais vous déposer une variation » ; ce qu'il a fait. Il a déposé une variation. On vous présente cette variation, en gros. Vous êtes « oui » ou « non ».

Mme DENNINGER : Tel que c'est présenté, ça nous fait réaccepter une indication que l'on avait refusée.

M. LECHAT : Non.

Mme DENNINGER : Vous êtes sûr ?

M. LECHAT : Oui.

Evaluateur de l'ANSM : Peut-être pour que ce soit clair, à la suite de votre avis précédent, comme M. LECHAT l'a précisé, il y a toujours une phase de contradictoire qui s'engage avec le laboratoire. Au cours de cette phase contradictoire, le laboratoire nous a fait part de sa position. Il a soumis cette variation. Il abandonne les autres indications. Aujourd'hui, vous votez sur cette variation. Votre précédent avis, il vaut toujours. Si votre avis est défavorable sur l'indication qui reste, on revient au précédent avis. Effectivement, la décision définitive revient au directeur général de l'Agence.

Mme DENNINGER : Merci beaucoup.

M. CARON : C'est une nouvelle indication ?

M. VITTECOQ : Oui, c'est un remaniement avec une nouvelle indication.

M. CARON : Dans ce cas, est-ce que dans un dossier de demande de nouvelle indication dans l'autorisation de mise sur le marché, on accepterait un dossier avec une étude comme celle-là ? Voilà le problème.

M. LIEVRE : Je crois que c'est tellement clair qu'il n'y a pas grand-chose à dire. Est-ce en tant qu'une cohorte avec des exposés et des non exposés ? De plus, ils nous disent qu'ils n'ont gardé, pour l'analyse, que les patients pour lesquels ils disposent de l'évaluation (du *MMSE*) et des facteurs de confusion à toutes les visites. Ce qui veut dire que l'on ne se soucie pas des décès. On ne se soucie pas des patients qui ont dû arrêter d'être suivis parce qu'ils sont devenus déments, par exemple. Avec une analyse de ce genre, on peut très bien conclure à la supériorité du Tanakan, alors qu'il accélérerait l'arrivée d'une démence ou qu'il provoquerait des décès. Là, on est dans quelque chose de complètement aberrant.

Evidemment, il y a un ajustement extrêmement déficient sur les facteurs de confusion. Il y a une poignée de facteurs de confusion. Il n'y a aucune information sur la persistance des traitements étudiés. Qu'est-ce que l'exposition ? Combien ? Combien de temps ? Quelle période ? On n'en sait strictement rien. On n'a pas non plus d'ajustement sur les autres traitements, éventuellement, psychotropes qui, de toute façon, dans cette population, sont utilisés et pour lesquels on n'a aucune information.

A la limite, ce qu'il aurait fallu faire, qui aurait été plus pertinent, mais qui n'aurait jamais pu constituer une raison d'accepter, par exemple, un nouveau traitement, c'est une analyse de survie avec, comme critère de jugement, la démence.

D'ailleurs, si l'on regarde les essais qui sont décrits avec, j'avoue, pas mal de détails dans ce dossier, on s'aperçoit qu'il y a des essais qui ont été faits avec une bonne puissance et un critère de jugement qui était l'apparition d'une démence. Dans ces essais, il y en a un qui est vraiment plus puissant que les autres, qui ne montre strictement aucun effet significatif, même une légère tendance adverse. Il y en a deux autres qui peuvent avoir des tendances favorables.

De toute façon, compte tenu du poids de l'essai qui ne montre aucun bénéfice, je peux dire que si l'on faisait une métaanalyse, elle ne montrerait aucun bénéfice du traitement. Ça, ça a été obtenu sur des essais contrôlés, avec des milliers de patients, et dans des conditions qui, comme ça, à la lecture d'un résumé, semblent les meilleurs dans toute l'évaluation qui a été faite, du produit. Par conséquent, je pense que l'on n'a strictement aucun argument scientifique pour penser que le Tanakan a un effet favorable sur les fonctions cognitives.

M. VITTECOQ : Je vous propose peut-être de passer au vote.

Evaluateur de l'ANSM : Pour mon information, c'est la première que je vois ça. Il a été dit qu'il y avait une procédure contradictoire dans une réévaluation du bénéfice / risque. On en était là. Dans la procédure contradictoire, le laboratoire dépose une variation type 2 ? Là, je ne comprends pas. C'est la première fois que ça se passe comme ça. La procédure contradictoire doit être liée, normalement, au dépôt du dossier initial, c'est-à-dire réévaluation du bénéfice / risque. On clôt ce dossier-là. Par la suite, on démarre une variation type 2, pourquoi pas ? Là, j'ai du mal à comprendre.

M. LECHAT : *Stricto sensu*, vous avez raison. On a laissé entrouverte la porte au laboratoire, en disant : « Ecoutez, vous nous proposez ça. On le fera passer en commission d'AMM et voilà ». Il est vrai que dans le cas habituel, on clôt la procédure et on fait une variation. Là, si vous voulez, on a laissé cette possibilité.

M. VITTECOQ : On est dans quelque chose qui est atypique. Nous, on doit répondre à une question précise que l'on nous pose (à la direction de l'Agence) : êtes-vous favorable à cette indication et qu'à cette indication ? On ne revient pas sur le reste du... Etes-vous favorable ou êtes-vous défavorable ? Je pose la question qui est favorable ? Qui s'abstient ? On peut dire que c'est à l'unanimité.

L'évaluateur de l'ANSM est-il d'accord avec... très bien.

Evaluateur de l'ANSM : Non, j'observe.

M. VITTECOQ : Merci beaucoup. Il y a encore autre chose ou pas ?

Résultat des votes : *avis défavorable à l'unanimité*

▪ Conditions de prescription et de délivrance

M. VITTECOQ : OK. Le groupe conditions de prescription et délivrance. Si vous pouvez me dire, vous et Mme BECCHIO, si je ne me trompe pas, la Mercaptopurine *Nova Laboratories*, c'est une nouvelle forme pédiatrique d'allopurinol qui évite de faire des préparations hospitalière. C'est plutôt bien. C'est une procédure orpheline de l'Europe. C'est réservé au milieu de l'hématologie ; ce qui est assez compréhensible puisque c'est le traitement de la leucémie.

Le Jakavi, si vous vous souvenez, on l'a vu. A la fois, c'était pour les ATU et ensuite, pour les actualités du CHMP. Si, au moment de l'ATU, on l'a vu. C'est dans le traitement de la myélofibrose. On a suggéré de le réserver aux hématologues.

Mme BONGRAND : Hématologie et maladie du sang.

M. VITTECOQ : Hématologie et maladie du sang. Je n'ai pas trop compris la nuance. C'est, à mon avis, oui, hématologie et maladie du sang. C'est pareil. Ce n'est pas l'oncologie.

M. ALBIN : Il y a trois : il y a l'hématologie, il y a l'oncologie médicale et l'oncologie radiothérapie. Hématologie maladie du sang, d'après moi, c'est le même DS1.

M. VITTECOQ : D'accord. OK. C'est une perception hospitalière, oui.

Le Rienso, c'est un fer injectable (un nouveau fer injectable) qui, par ailleurs, va revenir par une autre porte en discussion générale, si j'ai bien compris. Il est réservé à l'hôpital, si ne me trompe pas. C'est réservé à l'hôpital, c'est ça ?

Mme BONGRAND : Oui.

M. VITTECOQ : Le Cleviprex, c'est un traitement de l'hypertension artérielle dans l'atmosphère périopératoire. C'est pour les anesthésistes. C'est une réserve hospitalière. Ça, ce n'est pas trop compliqué.

Le Bronchitol, ça c'est un truc qui nous a un peu surpris. C'est une AMM européenne dans le traitement de la mucoviscidose, avec du mannitol que l'on fait en aérosol. Ce n'est pas de la grande innovation. Ça mérite, malgré tout, des suivis, à l'hôpital, au début. C'est une prescription initiale hospitalière, avec une première administration à l'hôpital.

Mme BONGRAND : Une Prescription Initiale Hospitalière (PIH) de six mois.

M. VITTECOQ : Je ne suis pas convaincu que ce soit vraiment très utile.

Ivacaftor : A l'inverse du Kalydeco que nous avons vu en ATU, la dernière fois, qui est le traitement génétique de la mucoviscidose qui, lui, est réservé à la prescription hospitalière et réservé aux centres de référence pour la mucoviscidose.

Mme BONGRAND : Avec un PIH de six mois aussi, avec la mutation de G551D.

M. VITTECOQ : Ça correspond à ce que l'on avait dit pour l'ATU de la dernière fois.

Mifepristone : on a rediscuté de la Mifegyne. Je ne me souviens plus, Mme BECCHIO, pourquoi ?

Mme BONGRAND : Je crois que c'était pour que ça reste dans les centres agréés.

M. VITTECOQ : C'est ça. Il fallait rajouter une mention. Liste 1 : hors établissement de santé, médicament réservé à l'usage professionnel des médecins et centres habilités, conformément à l'article 1 du Code de la santé publique.

On pensait que c'était le cas, mais on a appris que ce n'était pas complètement le cas.

OK. Si vous êtes d'accord, on considère que c'est approuvé. Merci beaucoup.

M. TRINH-DUC : M. VITTECOQ, pour la Mifegyne, c'est pour les préparations pour les avortements, c'est ça ?

M. VITTECOQ : Oui, mais le laboratoire dit qu'il y a parfois une vente en dehors, sans que ça ne passe par cet usage professionnel ; ce qui nous a interpellé. Il semble que si l'on écrit ça, ça ne se fera pas.

Mme BECCHIO : Des pharmaciennes nous ont dit que les femmes venaient le chercher elles-mêmes, avec une ordonnance ; ce qui n'est pas non plus dans le bon usage.

M. TRINH-DUC : Les gynécologues le prescrivent bien, tout de même, justement pour qu'ils le positionnent, pour préparer.

Mme BECCHIO : Le gynécologue doit aller l'acheter lui-même.

M. TRINH-DUC : Ah bon !

Mme BECCHIO : Il doit aller le chercher à la pharmacie et être sûr... Il doit le délivrer à la femme et le donner lui-même (le gynécologue ou le médecin généraliste, mais qui est formé).

M. TRINH-DUC : Quel est le risque ?

Mme BECCHIO : Que l'on soit sûr que la femme ait pris le médicament.

M. VITTECOQ : C'est un apport professionnel. Normalement, le médecin qui fait l'interruption de grossesse doit le donner lui-même. Ce n'est pas à la femme d'aller le chercher et de le prendre.

Mme BECCHIO : Il y a tout un protocole. Le médecin reçoit une somme de la Sécurité sociale pour acheter le médicament, le délivrer et faire le suivi de cette femme puisqu'il faut contrôler si ça a été pris, faire une échographie. Il y a tout un protocole à suivre.

▪ Médicaments de rhumatologie et antalgie

Evaluateur de l'ANSM : Diclofénac. On revient sur le débat sur le diclofénac que nous avons entamé lors de la précédente commission. Nous avons émis un sursis à statuer. Nous avons vu, avec M. LECHAT, les difficultés du diclofénac et de ce qui est demandé par le laboratoire. J'espère que dans l'ordre du jour, vous avez eu la liste, de septembre 2011, de tous les diclofénacs topiques qui existent en France, pour voir, justement, où est cette difficulté. C'est-à-dire qu'entre les statuts légaux et les indications, il y a une dysharmonie totale. C'est pour ça, qu'en tout cas, pour Diclofenac Mylan Pharma 1 % gel qui est en Prescription Médicale Obligatoire (PMO) et Diclofenac Mylan Pharma 1 % gel qui est en Prescription Médicale Facultative (PMF) qui, normalement sont réservés à l'adulte, nous n'avons pas accepté de

modifier, de mettre une information pédiatrique. Ça, c'était la base du dossier déposé par le laboratoire. Nous avons émis un avis défavorable.

Devant cette dysharmonie qui existe au niveau des topiques, pour le diclofénac, nous avons émis l'idée de lancer une harmonisation pour demander à chaque laboratoire de se positionner sur le statut légal, qu'il soit en PMO et PMF et, par la suite, de décliner les indications qui devaient aller avec ce statut légal (PMO ou PMF), avec en plus la petite subtilité supplémentaire que pour les PMF, on peut être devant ou derrière le comptoir ; ce qui ne sont pas non plus les mêmes indications. De ce fait, il y a ce travail là, d'harmonie, à faire.

La dernière fois, je pense que l'on s'est mal compris. C'est pour ça qu'il y a eu un sursis à statuer. Il y a vraiment deux choses différentes : le dépôt, par les laboratoires, d'une harmonisation face à l'information pédiatrique suite à l'article 45. Là, nous ne pouvons pas, en l'état, accepter de mettre des mentions pour l'enfant, alors que pour l'instant, les deux spécialités dont nous parlons sont réservées à l'adulte. Peut-être que ça changera plus tard, si le laboratoire se positionne.

Je tiens aussi à préciser dans la liste, par exemple, que je vous ai fournie, qui était la liste des spécialités existantes en septembre 2011, que je n'ai pas fait de réactualisation. Par exemple, on voit aussi dans les libellés : « réservé à l'adulte de plus de 15 ans ». Dans les « réservé à l'adulte de plus de 15 ans », il y a aussi des indications telles que l'arthrose...

Il faut vraiment faire ce travail, de nettoyage, je pense ; en tout cas, clore les deux procédures de variation. Faire ce nettoyage parce que, là, j'ai reçu, cette semaine, deux demandes encore pour des diclofénacs topiques. Il y a un générique Diclofenac Teva qui demande aussi une harmonisation. J'ai Voltarene qui demande une harmonisation. Là aussi, il demande quelque chose de différent des autres.

Je pense qu'il faut vraiment que les laboratoires se positionnent sur ce statut légal, que l'on décline les indications et que par la suite, on fasse la mise à jour des informations qui sont nécessaires et suffisantes pour chaque spécialité.

M. LECHAT : Juste pour confirmer ce que vient de dire l'évaluateur de l'ANSM et compléter avec M. LIARD, c'est-à-dire qu'effectivement, la dernière fois, vous aviez soulevé les incohérences dont il est question. Comme l'évaluateur de l'ANSM l'a bien dit, là, aujourd'hui, on doit statuer sur la demande du laboratoire, de rajouter des mentions pédiatriques, alors que le produit n'est pas indiqué. Il n'est indiqué que chez l'adulte. Si vous voulez, je pense que ça, c'est clair. On refuse.

En revanche, il y a tout un travail qu'il faut démarrer, d'harmonisation, un métier qui est différent.

Là, ce que l'on vous demande, c'est de bien confirmer que vous êtes d'accord sur les indications réservées à l'adulte. On n'a pas à parler de l'enfant. Par la suite, on reparle de l'harmonisation.

M. LIARD : Je comprends bien. Toutefois la remarque que j'avais faite concernait la limite d'âge, essentiellement ; c'est-à-dire que quitte à demander l'avis au laboratoire pharmaceutique, la question était de savoir si on leur demandait un avis, conformément à celui du *Paediatric worksharing* ou pas. C'est-à-dire que l'on demande au laboratoire de se positionner sur l'abandon éventuel d'une indication chez l'adulte qui est celui de l'arthrose ou pas. Schématiquement, c'est ça. Ça revient à ça.

Evaluateur de l'ANSM : Oui, ça revient à ça.

M. LIARD : C'est-à-dire qu'il ait deux spécialités : l'une sur entorse, foulure et contusion et une autre spécialité qui comporte l'indication, éventuellement, arthrose (l'une étant limitée 15 ans actuellement, l'autre étant à partir de 18 ans).

La question que j'avais soulevée était de dire que quitte à demander quelque chose au laboratoire, plutôt que de refaire trente-six courriers et de revenir sur les choses après, est-ce que l'on se positionne par rapport à l'avis du *Paediatric worksharing* (c'est-à-dire qui disait 14 ans pour les formes gel et 16 ans pour les formes emplâtre) ou est-ce que l'on maintient notre originalité française de 15 ans ? Cette question vaut toujours.

Ma remarque ne porte pas sur la méthode, sur laquelle je suis d'accord, mais sur le contenu de ce courrier, concernant la limite d'âge. En effet, l'Europe souhaite que ce soit 14 et 16 ans et que l'on n'ait pas véritablement d'argument, du reste, à faire valoir pour maintenir 15 ans chez nous.

M. VITTECOQ : D'accord. Ça, c'est l'objet du débat que l'on aura dans un deuxième temps. Pour l'instant...

M. LIARD : Je ne vois pas pourquoi on le fait en deux temps. La question est de dire : « On va faire un courrier au laboratoire pour leur demander de se positionner ». Autant qu'on leur donne un positionnement clair, qu'on leur demande un positionnement clair. Je veux bien qu'on leur fasse un courrier en disant :

« Positionnez-vous pour une prescription à partir de 15 ans ». Dans trois mois, on va leur dire : « Maintenant, positionnez-vous pour 14 ans ».

Evaluateur de l'ANSM : On ne va pas faire ce courrier dans ce sens-là. C'est-à-dire qu'effectivement, on ne mentionnera pas l'âge. On va demander au laboratoire s'il veut être en PMF ou en PMO. Par la suite, je suis d'accord avec vous, s'ils se mettent en PMF et que l'on considère que la politique est de s'harmoniser sur l'Europe, les indications seront déclinées et l'âge sera décliné, tel que le *Paediatric workshoring* le veut (c'est-à-dire avec l'histoire de 14 ans). Il y a déjà des spécialités qui le font. Je prends Alterflex tissugel. Ils sont en PMF. Ils ont adulte et enfant à partir de 15 ans. Ils n'ont que les entorses et les épicondylites. Ils ont supprimé les indications de l'arthrose.

Evaluateur de l'ANSM : Il y a déjà des laboratoires qui font ça. Maintenant, si nous considérons, ici, que l'harmonisation européenne, avec la limite d'âge à 14 ans pour les gels, et 16 ans pour les emplâtres, est valable, nous déclinons cela. Nous pouvons le faire dans un même courrier et dire : « Si vous choisissez PMF, veuillez-vous conforter au libellé européen issu du *Paediatric workshoring* ». On peut le faire dans un courrier. Je comprends bien que la limite d'âge de 15 ans... Pour l'instant, je n'ai pas de données « pour » ou « contre ». Si l'on considère que le travail a été effectué par l'Europe et que c'est un travail qui nous satisfait, nous appliquerons ces libellés.

M. LIARD : Une simple remarque, c'est que le fait qu'il se positionne dans l'indication arthrose n'en fait pas de PMO. C'est le diclofénac qui est exonéré. Il restera exonéré et sera toujours en PMF, même dans l'indication arthrose. L'indication, aujourd'hui : on ne liste pas un produit, en fonction de ses indications. C'est effectivement quelque chose que nous réclamons. Ça n'existe pas actuellement dans le Code de santé publique. Le fait est que l'on ne peut pas demander à un laboratoire de se positionner en PMO ou PMF puisque c'est une disposition légale qui n'existe pas. On lui demande simplement de se positionner en fonction d'un choix qui lui permet d'être devant le comptoir (c'est-à-dire conformément à la loi des médicaments de médication officinale) ou éventuellement, dans une indication qui ne lui permettra pas d'être devant le comptoir. Toutefois, ça n'en fait pas un produit de PMO.

Je maintiens, par ailleurs, qu'il suffit d'être cohérent parce qu'en attendant, nous avons des demandes (que ce soit le groupe rhumatologie ou que ce soit le groupe PMF) de certains laboratoires qui disent : « Maintenant, conformément à l'avis du *Paediatric workshoring*, on va demander une variation de type 2 pour 14 ans ». Ça me semblait simplement une disposition que l'on pouvait prendre. Je veux bien que l'on abandonne ça, puis que l'on dise : « On fait 15 ans puis, on demandera 14 ans plus tard ». Il n'en reste pas moins que c'est une petite correction que je fais. Le fait que ce soit l'indication arthrose n'en fait pas pour autant un produit de PMO.

Evaluateur de l'ANSM : Ce n'est pas ce que j'ai dit. J'ai dit juste que généralement, il y a aussi le problème du conditionnement délivré au public. Actuellement, nous avons deux types de conditionnement, avec une dose qui n'est pas exonérée, les plus grands conditionnements qui sont listés, pour lesquels on met cette indication arthrose et qui sont réservés à l'adulte. Les autres qui sont délistés, qui peuvent passer en PMF et pour lesquels certains laboratoires ont déjà choisi de ne mettre qu'entorse et contusions puisqu'au vu de la quantité qui est dans le produit (50 ml), ça ne pouvait être qu'un traitement court et non pas un traitement arthrosique... Il y a tout ça à prendre en compte. Je répète que si l'on demande au laboratoire de se positionner avec son statut légal (PMO, PMF), avec tout ce qui va derrière, c'est-à-dire la quantité délivrée au public et les indications, nous y verrons plus clair.

M. LECHAT : Pour simplifier, j'ai compris que le laboratoire demandait une modification du libellé concernant l'enfant, alors que c'est réservé à l'adulte. Vous m'avez expliqué que c'était incompatible. Jusque-là, j'ai compris. Est-ce qu'aujourd'hui, on est d'accord là-dessus et que par la suite, on prendra tout le temps qu'il faut pour essayer de réfléchir et d'harmoniser tout ce qu'il faut ? C'est ce que j'avais compris. Est-ce que l'on est d'accord là-dessus ? Vous m'avez dit : « Ce n'est pas la peine de faire attendre ou d'attendre cette demande du laboratoire ». C'est réglé. On est d'accord. Par la suite, on passe à l'étape suivante.

M. VITTECOQ : La question à la commission est : est-ce que pour ceux qui sont réservés à l'adulte, on ne parle pas de la pédiatrie, c'est ça ?

Pour moi, ça me paraît assez simple. Je suis assez d'accord que tout pourrait être fait ensemble. Sur le fond, comme c'est difficile de discuter avec le laboratoire et de faire les choses, autant que ce soit fait par étape. Ça clarifie les choses. Ça permet au dossier d'avancer. Ça, c'est essentiellement à l'Agence de... Ce n'est pas à nous, en tant qu'experts, de faire les courriers et de dire ce qu'il faut marquer dans les courriers. Après tout, c'est à l'Agence de se débrouiller.

Est-ce que vous êtes d'accord avec ça ? Il semble que oui. On a avancé alors ?

M. LIARD : Oui, on a avancé.

Evaluateur de l'ANSM : Oui, nous mènerons avec le groupe PMF, la réflexion sur les diclofénacs pour essayer de débroussailler un peu le vaste chantier.

M. VITTECOQ : Déminer, vous voulez dire. Ce n'est pas débroussailler, c'est déminer.

Vous avez autres choses ou pas ?

Evaluateur de l'ANSM : Non, c'est tout.

- **Médicaments de prescription médicale facultative**

M. LIARD : Dans l'ordre du jour, il est noté que sur les groupes, on a toutes les aspirines : acétylsalicylate de lysine et Aspégic nourrisson, enfant, adulte. Il est noté par erreur, dans le précédent, comme ça, que c'était une réévaluation du bénéfice / risque. Ce n'est pas le cas. C'est simplement une demande de modification de l'information pour que ce soit conforme au schéma commun des aspirines. C'est un gros dossier parce qu'il y a beaucoup de choses révisées, mais c'est une conformité au schéma commun. Par conséquent, on vous propose un avis favorable.

Béthadine 10 %. Là, c'est, toujours un peu compliqué. C'est une demande de modification de l'indication, semble-t-il, à la demande de la Haute Autorité de Santé (HAS), pour se conformer aux recommandations d'usage. On n'a pas vu, nous, cette demande de la HAS. En tout cas, la firme souhaiterait que soit ajouté à son indication : l'antiseptie gynécologique. Nous avons deux remarques ; c'est-à-dire que l'indication actuelle, c'est : traitement local d'appoint des infections vaginales. Ils souhaiteraient rajouter l'indication dans l'antiseptie gynécologique.

On avait deux remarques par rapport à ça, c'est qu'il s'agit d'un biocide et que conformément à la norme NF, on commençait à entendre parler de ça. Je ne connais pas tout ça par cœur. On revoit ça régulièrement dans les biocides. Il y a une norme NF EN 1040 et EN 1275 qui doivent fournir un certain nombre d'études *in vitro*, pour se conformer à cette norme NF. De ce fait, nous leur demandons de réaliser ces travaux-là.

Le deuxième point qui concerne plus notre groupe de PMF est que ces études qui sont fournies pour soutenir l'antiseptie gynécologique semblent uniquement effectuées dans l'antiseptie vulvaire et vaginale. On ne sait pas très bien avec quel produit : si c'est de la povidone iodée destinée en flacon gynécologique (c'est-à-dire avec un pH très acide) ou une autre forme ; ce qui n'est pas tout à fait explicite. On demande des précisions sur ce point. Il nous semblerait utile également que soit précisé la notion « d'antiseptie gynécologique ». On y préférerait certainement « l'antiseptie vulvaire et vaginale » à « antiseptie gynécologique » qui ne veut pas dire grand-chose puisqu'étymologiquement, ça veut simplement dire « antiseptie destinée aux femmes », alors que les essais sont faits uniquement dans l'antiseptie vaginale.

On vous propose, pour l'instant, un avis défavorable à cette demande car il nous faut quelques précisions pour étoffer le dossier.

Evaluateur de l'ANSM : Pour compléter ce que vient de dire M. LIARD, effectivement, on demande au laboratoire de se mettre en conformité par rapport aux normes NF 1040 et 1275 qui sont des normes relatives aux propriétés antiseptiques du médicament. De ce fait, on lui demande de se mettre à jour. Par ailleurs, le problème de ce dossier est que le laboratoire revendique une indication « antiseptie gynécologique » qui n'a pas lieu d'être pour un médicament. L'antiseptie est pour les biocides. Le traitement d'appoint est pour les médicaments. Ce produit n'a pas choisi son statut. Par ailleurs, comme le soulignait M. LIARD, les études fournies par le laboratoire : il y en a une chez l'homme et cinq chez la femme dont l'antiseptie gynécologique essentiellement vaginale. Par conséquent, ça ne supporte pas l'indication revendiquée par le laboratoire.

M. LIARD : Les autres sont plus simples. L'Effergalantab, c'est du paracétamol : demande au libreaccès.

On vous propose un avis favorable avec une mise en une conformité au schéma commun du paracétamol.

Désomédine en collutoire, c'est un antiseptique local : une demande de libreaccès également.

On vous propose, là, un avis favorable.

Le pantoprazole qui, à 20 mg... Vous savez, il y a eu un arrêté d'exonération du pantoprazole, du 5 mai 2011. C'est une forme de Pantoprazole isomed conseil qui demande un délistage.

Nous vous proposons un avis favorable puisque c'est conforme, déjà, à l'arrêté, pas de problème.

Le Synthol, on demande une modification de l'information. Vous n'avez pas de remarque particulière par rapport à cela.

Nous vous proposons également un avis favorable

Voltarenplast – on vient de parler des diclofénacs – ici, c'est une forme emplâtre médicamenteux qui demande également un libre-accès. Là, on rentre tout à fait dans le cadre des remarques que l'on vient de faire.

Nous avons proposé un avis défavorable parce que nous étions en désaccord sur la durée de traitement (l'adaptation du conditionnement à la durée de traitement). La firme nous avait apporté quelques réponses qui ne nous satisfont pas parce qu'il n'y a pas véritablement de modification, à la fois du conditionnement et des recommandations, dans les notices. De ce fait, on maintient l'avis favorable parce que nous sommes en désaccord sur la durée du traitement. Pour nous, pour les médicaments en libre-accès, la durée doit être de quatre jours, alors que les recommandations faites dans les divers paragraphes concernés est de sept jours pour ce produit.

Nous vous proposons un avis défavorable.

Le dernier produit est Gavisconell menthe qui demande également à passer devant le comptoir, demande de libre accès. Pas de problème pour nous, ça existe déjà. De ce fait, c'est un avis favorable.

M. VITTECOQ : Pas de commentaire ? Merci beaucoup.

M. LIARD : Structum.

Evaluateur de l'ANSM : Structum est une spécialité des laboratoires Pierre Fabre qui est à base de chondroïtine sulfate, qui est indiquée dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou. Il se trouve que la substance active n'étant pas listée et la spécialité n'étant pas remboursée, elle est éligible à la publicité auprès du grand public. Nous sommes sollicités par le département de publicité pour savoir s'il faut interdire ou non la publicité de cette spécialité dans l'arthrose.

Comme je vous le disais, le traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose, après au moins un avis médical, est une indication reconnue comme un usage adapté en PMF, mais après avis médical. Par contre, les indications gonarthrose et coxarthrose nécessitent un avis médical (dans l'avis aux fabricants des spécialités de PMF).

Le médicament n'est pas soumis à prescription médicale parce que la substance active n'est pas listée. Il ne fait plus l'objet d'un remboursement par les régimes obligatoires de l'assurance maladie, depuis décembre 2011. Son AMM ne fait pas mention expresse d'une interdiction de restriction en matière de publicité auprès du grand public. Pour qu'une publicité auprès du grand public soit effective, il faut qu'elle soit inscrite dans l'AMM.

L'avis du groupe PMF a été sollicité sur ce produit. Selon le groupe, le traitement de la maladie doit être individualisé en tenant compte des facteurs de risques propres au genou, des facteurs de risques généraux, de l'intensité de la douleur et de la gêne qu'elle entraîne et de la localisation, ainsi, du degré de l'atteinte structurelle. En raison d'une grande variabilité de l'évolution de la maladie, seul le suivi médical permet d'en apprécier l'évolution.

Je vous rappelle aussi, comme élément de contexte, que nous avons eu, il y a quelques années, la spécialité Voltaflex qui était à base de glucosamine, dans la même indication arthrose du genou, et pour lequel le groupe PMF et la commission d'AMM s'étaient prononcés contre une publicité auprès du grand public. Il se trouve, par ailleurs, que la glucosamine a eu un autre problème, c'est que suivant la procédure, elle était soit listée, soit pas listée, mais il n'y avait pas d'arrêt d'exonération. Finalement, toutes les spécialités à base de glucosamine sont inscrites sur liste des substances vénéneuses et de facto, ne peuvent pas faire de publicité auprès du grand public.

L'avis de la commission d'AMM est sollicité pour savoir s'il faut interdire la publicité ou non de la spécialité Structum, dans la prise en charge de l'arthrose.

M. LIARD : Vu son efficacité...

M. ALBIN : Juste une question par rapport au décret récemment publié sur la publicité et la gestion que doit en faire l'ANSM : est-ce que l'on s'inscrit dans ce décret (la question sur la publicité) ou est-ce que c'est déjà une analyse du décret ? On se met...

Evaluateur de l'ANSM : Non, alors pas du tout.

M. ALBIN : Pas du tout.

Evaluateur de l'ANSM : Le décret sur la publicité, de ce que j'en sais, concerne essentiellement la publicité professionnelle qui sera contrôlée non plus a posteriori, comme c'était le cas jusqu'à maintenant, mais a priori. Là, on est sur une problématique différente. On est sur de la publicité auprès du grand public. La

publicité auprès du grand public est évaluée a priori depuis de nombreuses années. De ce fait, ce n'est pas tout à fait le même registre.

Mme BECCHIO : Est-ce que l'on a un dossier sur le bénéfice de ce médicament, le Structum ?

Evaluateur de l'ANSM : Le médicament a l'AMM. De ce fait, je suppose qu'il est bénéfique.

Mme BECCHIO : Pourquoi n'est-il pas remboursé alors ?

M. GIROUD : C'est parfait !

Evaluateur de l'ANSM : Je rappelle, pour les novices, que la classe des antiarthrosiques d'action lente à laquelle appartient Structum, Chondrosulf, Piasclédine, Art 50 a fait l'objet d'une réévaluation du bénéfice / risque en 2007, et que la commission d'AMM a conclu à l'efficacité de ces produits, bien que modeste.

Néanmoins, nous allons commencer par évaluer, au sein de la fratrie des ASAAL (traitements symptomatiques d'action lente dans l'arthrose), le chef de file, Art 50, que vous verrez en commission d'AMM, a priori, le 12 juillet. Nous vous demanderons, à nouveau, de statuer sur le bénéfice / risque de ce produit. Par la suite, viendra probablement le reste de ses confrères.

M. VITTECOQ : Ça laisse à penser qu'une certaine prudence doit exister. Je comprends.

M. LIARD : Comme l'a rappelé l'évaluateur de l'ANSM, je voudrais simplement préciser le problème. On n'est pas, ici, dans le cadre d'une réévaluation du bénéfice / risque, mais simplement dans une situation réglementaire. Tout produit de prescription médicale facultative qui n'est pas remboursé peut, de fait, prétendre à une publicité grand public, sauf si la commission d'AMM, expressément, dit qu'elle n'est pas autorisée. Simplement, la question que l'on va poser aujourd'hui est : est-ce que nous autorisons la publicité grand public du Structum ou pas ? On dit « oui » ou on dit « non ». Seule la commission d'AMM peut prononcer une interdiction et dire que sinon, *de facto*, la publicité grand public est possible.

M. VITTECOQ : Si l'on suggère l'interdiction, il faut tout de même donner une explication ou une justification.

M. LIARD : Oui, c'est ça. On a apporté quelques arguments pour, justement, justifier cette position-là ; c'est-à-dire, de dire qu'il faut au moins un avis médical. Par la suite, il y a la nécessité d'un suivi que nous ne sommes pas dans le cadre, véritablement, d'une prise en charge, par le patient lui-même, de sa pathologie.

M. BOUR : Il y a deux choses qui me gênent pour une publicité grand public : c'est l'effet différé. Ce qui veut dire qu'il faut en prendre un certain temps pour commencer à voir un effet. De ce fait, ça peut être gênant au grand public. C'est un peu de la prévention.

Le deuxième point, si mes souvenirs sont bons – les toxicologues le diront – chondroïtine sulfate, c'est ce qui avait été rajouté aux héparines, d'où un risque de sensibilisation sursulfatée.

M. LIEVRE : Sursulfatée !

M. BOUR : De ce fait, je retire.

M. VITTECOQ : On a eu chaud tout de même.

M. BOUR : Ça peut éventuellement sensibiliser.

Evaluateur de l'ANSM : Pour compléter, on n'en voit pas très souvent. Peut-être que vous avez oublié, mais nous n'en sommes pas à la première sollicitation pour une interdiction de publicité. Je vous rappelle que vous avez interdit la publicité concernant Difrel dans les baisses d'acuité visuelle. Suite au déremboursement du Tanakan qui est une spécialité de prescription médicale facultative parce que sa substance active n'est pas listée, nous avons anticipé. Vous avez prononcé, en 2011, une interdiction de publicité pour le Tanakan, toujours dans ce même objectif d'indication nécessitant un avis médical. Plus récemment, je suis venue vous demander votre avis pour l'interdiction de publicité pour l'éthylmorphine qui, par analogie à la codéine, était susceptible d'entraîner un risque d'abus et de dépendance.

M. VITTECOQ : Est-ce que vous êtes d'accord avec l'avis, finalement, prudent du groupe de travail de PMF qui est finalement de ne pas autoriser, si je comprends bien, M. LIARD, le...

M. LIARD : Non, elle semble l'interdire.

M. VITTECOQ : D'interdire. Est-ce que vous êtes d'accord ?

M. LIARD : Elle est autorisée de fait.

M. VITTECOQ : D'accord. Est-ce qu'il y a des avis opposés à cette proposition ? Est-ce qu'il y en a qui s'abstiennent ? Merci bien.

Mme FOURASTE, on verra la suite au prochain épisode.

- **Médicaments dérivés du sang et dérivés, immunotransplantation**

M. VITTECOQ : Foscavir, ce sont des modifications du RCP, dans la rubrique de la tolérance, qui ne justifient pas... Sauf si vous êtes d'accord pour que l'on s'appesantisse longtemps.

- **Médicaments de nutrition, hépato-gastroentérologie**

M. VITTECOQ : Le Delursan, je ne sais pas qui est-ce qui nous dit ce qu'il faut savoir sur le Delursan.

M. VITTECOQ : On va considérer que c'est approuvé, si vous n'êtes pas contre.

M. DOUCET n'est pas avec nous aujourd'hui. Des sandostatines...

- **Médicaments en cardiologie et thrombose**

M. VITTECOQ : M. LIEVRE est avec nous.

M. LIEVRE : Je vous dis tout de suite que ce n'est pas très passionnant sur Adalate (la nifédipine), cette variation de type 2 qui traîne depuis 2010. Je passe sur l'historique. On arrive à un avis favorable pour la plupart des variations demandées par le laboratoire. Il y a un avis défavorable sur un ajustement de posologie, chez les sujets âgés, puisque la présentation ne permet pas d'ajustement de posologie. Ce n'est pas un comprimé sécable. Ce n'est pas... On a proposé : « administrer avec prudence ».

Il y a un autre avis défavorable du groupe grossesse parce que le laboratoire voulait contre-indiquer en début de grossesse, alors qu'il n'y a pas de preuve d'un effet tératogène chez la femme, alors qu'il y a des données d'exposition qui permettent d'être rassuré. De ce fait, on arrive à quelque chose de préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser la nifédipine.

Par ailleurs, on demande de ne pas utiliser l'Adalate 10 mg capsule au cours de la grossesse, en raison du risque d'hypotension. Je rappelle que cet Adalate 10 mg capsule est une forme à libération immédiate de la nifédipine. C'est quelque chose qui s'est avéré, finalement, assez délicat à manipuler, voire dangereux parce qu'il y a un effet sur la pression artérielle qui peut être très brutal.

Je me souviens de vieilles observations qui montraient que chez des patients qui avaient une hypertension sévère (qui étaient en crise hypertensive), l'administration de nifédipine à libération immédiate pouvait s'accompagner de chute brutale de pression et d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) déclenché par la chute trop brutale de pression.

Par ailleurs, il y a eu une métaanalyse – ça commence à être un peu vieux – qui montrait que la nifédipine à libération immédiate, utilisée comme antihypertenseur, pouvait entraîner une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et du moins, de crise d'Angor. Ce qui fait que l'on peut s'étonner qu'à l'heure actuelle, reste commercialisé l'Adalate 10 mg capsule, parallèlement au comprimé à libération prolongée ou surtout, au comprimé osmotique qui libère très progressivement et qui est le seul à avoir fait l'objet d'une grande étude dans l'hypertension qui s'appelait l'étude *International Nifedipine GITS (GastroIntestinal Therapeutic System) daily Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)* qui n'a pas montré de danger particulier de cette forme pharmaceutique.

On s'est posé la question, en groupe cardiologie, de l'intérêt qu'il y avait à conserver, à l'heure actuelle, cette forme à libération immédiate dont on ne sait pas très bien dans quelle réelle indication elle peut être utilisée.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'ils disaient dans une grosse proportion ? Les chiffres de vente, c'est... ?

M. LIEVRE : Je ne sais pas la quantité de nifédipine à libération immédiate qui est commercialisée en France. Il y a quelques années, quand Steve Nissen, si je me souviens bien, avait lancé la polémique, aux Etats-Unis, cette forme faisait l'objet d'une utilisation assez large parce qu'elle est extrêmement bon marché. C'était la forme historique dont le prix relatif avait diminué au cours du temps. Il y avait beaucoup de *Health Maintenance Organizations (HMO)* qui la mettaient en première ligne, après les diurétiques, dans le traitement de l'hypertension artérielle, pour des raisons purement économiques. Je ne sais pas ce qu'il en est, à l'heure actuelle.

M. REVEILLAUD : C'est ce qui avait fait le succès de cette présentation, il y a quelques années, avec la fameuse capsule que l'on pouvait percer par une aiguille. Je me souviens, M. DUPUIS, nous avait dit qu'il n'y avait, cinétiquement parlant, pas de différence entre cette libération-là, immédiate et l'autre comprimé, même percé, même du sublingual aussi.

M. LIEVRE : La nifédipine *GastroIntestinal Therapeutic System (GITS)* à comprimé osmotique, s'il y a vraiment une très grosse différence de cinétique entre la nifédipine *GITS* et la nifédipine à libération immédiate des capsules à 10 mg, les capsules à 10 mg sont dangereuses, par exemple, en cas d'hypertensions et de crises hypertensives, à cause de la chute de PA. Je ne sais pas si d'autres pourraient le confirmer.

M. VITTECOQ : On est sur l'harmonisation. Il ouvrirait la discussion sur... A vous entendre, on se demande pourquoi l'on garde la forme à 10 mg. Ça, je crois qu'il faut qu'il y ait une réflexion de l'Agence et de... et qui se situe aussi à un niveau européen, comme j'imagine. Il faudrait savoir les volumes de vente du 10 mg, qu'est-ce qui se passe dans les autres pays de la Communauté et ouvrir une discussion.

OK.

M. VITTECOQ : les Sandostatines.

Evaluateur de l'ANSM : Les Sandostatines, ce sera un autre évaluateur

J'avais Delursan en gastroentérologie. Ce sera deux secondes. Il s'agit d'un alignement d'un faible dosage, pour de l'acide ursodésoxycholique, avec le rectificatif qui avait été fait pour le dosage à 500 mg. Le groupe de travail gastroentérologie avait, suite à des recommandations spécifiques, revu les indications de cette spécialité. Là, il s'agit juste d'un alignement pour ce faible dosage.

Je passe la parole à un autre évaluateur pour les Sandostatines.

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

Evaluateur de l'ANSM : Pour Sandostatine, ça fait suite à un *Periodic Safety Update Report (PSUR) worksharing* européen. Par contre, pour ce produit qui est indiqué, à la fois dans des indications d'endocrinologie et de gastroentérologie, il y aura une mesure d'instruction sur les indications de gastroentérologie et pour les modifications de posologie. De ce fait, c'est passé en groupe de travail gastroentérologie. La raison est l'absence de justification pour ces modifications de posologie.

Le simple fait d'avoir ce *PSUR worksharing* ne justifie pas et n'a pas convaincu le groupe gastroentérologie.

D'autre part, pour les autres rubriques modifiées en ligne avec le *PSUR worksharing*, c'est un avis favorable.

M. VITTECOQ : OK.

Evaluateur de l'ANSM : Avec aussi un travail qui a été fait par le groupe grossesse et allaitement sur ces produits-là qui peuvent parfois être utilisés chez les femmes enceintes. Ça doit vraiment être réservé à des cas particuliers et bien suivi par des spécialistes. Il n'y a pas de raison de mettre une contre-indication absolue chez la femme enceinte. Voilà les quelques cas d'utilisation. Ça se fait en pratique, bien que ça doive être réservé à des situations particulières.

M. VITTECOQ : Commentaires ?

- **Médicaments en dermatologie**

M. VITTECOQ : Sur Dalacine, j'ai regardé. C'est une modification avec des points de pharmacovigilance qui ne posent aucun problème.

- **Homéopathie**

Mme FOURASTE : Deux relevés d'avis : l'homéopathie. Pour l'homéopathie, les produits Stodal des laboratoires Boiron ne sont pas finalisés. De ce fait, on n'en parlera pas aujourd'hui.

Paragrippe, par contre, des laboratoires Boiron, est une spécialité dont on a accepté l'indication thérapeutique en 2008. Depuis 2008, nous avons un dossier pharmaceutique qui est apparu. Pour le moment, c'est une mesure d'instruction pour insuffisance du dossier pharmaceutique. Je rappelle tout de même que Paragrippe a eu comme indication thérapeutique : « Médicament traditionnellement utilisé dans le traitement des états grippaux, frissons, courbatures, fièvres et maux de tête ». On avait donné un avis favorable.

Par ailleurs, nous avons des demandes d'enregistrement qui avaient été faites par les laboratoires Boiron. Pour presque toutes – vous en avez une dizaine à peu près – on avait émis un rejet. On avait dit que ces médicaments-là avaient fait un rejet. A la suite d'une procédure contradictoire de rejet faite par le

laboratoire, nous avons réexaminé ces dossiers. Nous avons maintenu, pour tous les produits, le projet de rejet, dans la mesure où – cette fois, c'est un rejet – les souches qui sont proposées n'ont pas d'indication traditionnelle en homéopathie.

Les laboratoires Lehning demandaient une demande d'AMM avec Hepar sulfur complexe. Pour ce produit-là, nous avons maintenu la mesure d'instruction, quand les laboratoires demandaient expressément à garder un médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans la prévention et le traitement adjuvant des caries dentaires et de leurs complications. Vous regardez la littérature dans tous les sens : pas de prévention nulle part indiquée.

De ce fait, nous maintenons que nous ne voulons pas de prévention. On se dispute sur la prévention depuis déjà deux ou trois séances.

Pour les laboratoires Lehning, également, nous avons Acidum phosphoricum complexe numéro 5. Ça, c'est un dossier relativement ancien. Nous avons fini par donner un avis favorable, après beaucoup de mesures. L'indication thérapeutique revendiquée, acceptée, est : « Traditionnellement utilisé dans les états de fatigue récents, notamment liés au surmenage et dans les troubles mineurs de la mémoire ».

Les laboratoires Weleda nous proposaient toujours, encore une fois, les solutions injectables d'Aconitum.

Nous avons, évidemment, émis un rejet. Vous vous en doutiez un peu.

Pour le reste, c'étaient des demandes d'enregistrement qui, étant revenues plusieurs fois, ont fini par avoir un avis favorable.

Simplement, une demande de variation pour Euphrasia qui est passé, dans durée de conservation, de un à deux ans, et une demande des poconéols chez Pierre Fabre pour une modification d'un Poconéol numéro 67.

S'il n'y a pas de réponse, je vous parle de la phytologie qui était le relevé d'avis 280 du 26 avril.

Ginsana : très peu de choses : la première chose, nous avons un médicament qui s'appelle Ginsana. Le 3 mars 2011, on avait donné une mesure d'instruction à ce produit, sur le plan pharmaceutique. Le laboratoire, ayant confirmé, en mars 2012, qu'il ne répondrait pas à la mesure d'instruction, on a mis en rejet. Par conséquent, il laisse tomber ce produit.

Nous avons juste des modifications pour un produit qui s'appelle Piascledine. Il y avait trois demandes :

- une demande pour la modification d'un procédé de fabrication ; c'est OK ;
- une demande pour l'actualisation du dossier ; ils avaient réactualisé ; nous sommes d'accord ; et
- nous gardons une mesure d'instruction dans ce produit car il y a une modification des normes de pesticide qui ne nous paraît pas justifiée ; nous, on demande qu'il garde la norme habituelle.

M. VITTECOQ : Merci beaucoup, Mme FOURASTE.

▪ **Médicaments Biologie Biotechnologie**

Mme DENNINGER : ClairYg, immunoglobuline humaine polyvalente du Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) sera désormais conservé 18 mois, à une température ne dépassant pas 25 degrés, au lieu de trois ans en réfrigérateur, pour des raisons de commodité. Ça peut intéresser.

Viperfav de Sanofi Pasteur a désormais inclus une filtration stérilisante avant répartition ; ce qui faisait partie des bonnes pratiques qu'on leur avait demandées. Toutefois, ils ont inclus auparavant une modification de la durée de stockage du produit final vrac qui passe de 72 heures à 28 jours ; ce qui nous a paru vraiment considérable, pour un produit injectable, malgré la filtration stérilisante ultérieure. De ce fait, on leur a demandé de bien vouloir inclure les deux prochains lots dans l'étude de stabilité. Les résultats du produit fini sur un lot sont convenables, mais on a seulement un seul lot.

C'est un avis favorable, mais avec une surveillance particulière.

M. VITTECOQ : OK. Bon. On arrive à la fin, non ?

- **Médicaments de diagnostic et radiopharmaceutiques**

Evaluateur de l'ANSM : Carmyne du groupe de travail radiopharmaceutique. Je note juste que M. GUILLEMAIN est sorti de la salle pour l'examen du dossier.

- **Médicaments génériques**

M. VITTECOQ : D'accord. Je veux juste faire un commentaire sur le groupe génériques, non pas sur les décisions du groupe, mais sur le tableau parce qu'il y a le lamivudine Mylan. Je ne sais pas ce qui a été décidé. C'est un médicament pour les troubles de l'acidité. Ça me paraît un usage hors AMM. Le lamivudine est un antirétroviral. Ce n'est pas un médicament pour la toux.

J'ose espérer. C'est dans les génériques. C'est peut-être un couper-coller parce que celui du dessous est un médicament de l'acidité. Il me paraît, d'ailleurs, à sa place.

Si vous êtes d'accord, on considère que l'ensemble des relevés d'avis des groupes de travail mis à l'ordre du jour sont approuvés à l'unanimité des membres présents.

Evaluateur de l'ANSM : Merci beaucoup.

La séance est levée à 12 heures et 12 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président :

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRES TITULAIRES	MEMBRES SUPPLEANTS
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Michel BIOUR	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Bertrand DIQUET	
Mme Isabelle FOURASTE	
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. François LIARD	
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	M. Michel GUERBET
	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	Mme Mireille BECCHIO
M. Christian RICHE	M. Thierry TRENQUE
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
REPRESENTANTS DES ACADEMIES	
M. Jean-Paul GIROUD	
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN
PRESIDENTS DE COMMISSIONS	
Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN	
Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON	
Commission des Stupéfiants et des Psychotropes : M. Michel MALLARET	
MEMBRES DE DROIT	
M. Philippe LECHAT (sorti à 10h25-retour à 11H 39)	
M. David MORELLE	
INVITEE HAUTE AUTORITE DE SANTE	
Le représentant de l'HAS	
PARTICIPANTS EXPERTS	
Mme Martine ALT (pharmacologue - CRPV de Strasbourg)	
Pr. Bruno HOUSSET (pneumologue)	
M. Serge KOUZAN (pneumologue)	