

Commission d'AMM du 25 octobre 2012

VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 15 minutes.

M. VITTECOQ : Bonjour. Je vous remercie de votre présence. On a le quorum.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°25 du 27 septembre 2012**

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

Il est approuvé.

- **Demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte**

Evaluateur de l'ANSM : Je projette les liens d'intérêt qui ont été décelés avant la séance. Pour le premier dossier, M. CLAUDE devra sortir de la salle.

Evaluateur de l'ANSM : On vous présente une nouvelle demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour le Régorafénib des laboratoires Bayer dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Ces patients ont été traités et ne sont pas susceptibles de recevoir le 5-fluoro-uracile (5-fu), les traitements anti-*Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF) ou par anti-*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) si le cancer exprime le Kras non muté.

Le cancer colorectal métastatique est le plus fréquent. On a environ 40 000 nouveaux cas par an en France. C'est la deuxième cause de mortalité par cancer en Europe. En France, il représente 17 000 décès sur 2011.

Les traitements actuels reposent sur la chimiothérapie conventionnelle (5-FU, irinotécan, oxaliplatine) et sur les thérapies ciblées (les anti-angiogènes avec le bévacizumab et les anti-EGFR avec le cétixumab ou le panitumumab pour les patients qui expriment le Kras non muté).

Le Régorafénib vient d'être enregistré aux Etats-Unis dans la même indication que celle qui est revendiquée pour l'ATU de cohorte. Un dépôt d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) centralisée a été effectué en Europe au mois de juillet toujours dans la même indication. Les Pays-Bas et l'Italie étaient rapporteur et co-rapporteur de ce dossier.

Tous ces dossiers reposent essentiellement sur une grosse étude internationale multicentrique de phase 3 qui a inclus 760 patients. Cette étude a comparé Régorafénib versus placebo en tant que traitement de support. Les patients (des adultes) porteurs d'adénocarcinome étaient en échec de tous les traitements disponibles.

Les deux groupes de patients étaient parfaitement homogènes que ce soit en termes d'âge, de sex-ratio ou de site de la pathologie. Les adénocarcinomes étaient majoritaires à 98 %. La majorité des patients (60 %) avaient reçu plus de quatre lignes de traitement.

Le critère principal de cette étude (la survie globale) montre un bénéfice de 1,4 mois.

Le critère secondaire (la survie sans progression) montre deux mois de bénéfice avec une courbe extrêmement intéressante. A huit semaines, on observe une progression chez la moitié des patients avec des courbes parfaitement superposables entre le placebo et le groupe traité. Par contre, à huit mois, 20 % des patients sous Régorafénib étaient encore vivants versus 5 % pour les patients sous placebo.

Cette étude interpelle dans le sens où il est tout à fait probable qu'il y ait un marqueur qui n'ait pas encore été identifié. Il y a eu une analyse en sous-groupe mais qui n'a pas permis d'identifier ce marqueur. Cela va probablement faire l'objet de longues discussions à l'échelon européen pour déterminer quelles sont les études qui pourraient être faites ultérieurement. Néanmoins, on est forcé est de constater qu'à cinq mois, 20 % des patients survivent avec Régorafénib versus 5 % pour ceux qui sont sous placebo. Ce qui est tout de même intéressant. Néanmoins, on ne sait pas quel est le marqueur, si toutefois il existe, qui permet de répondre au Régorafénib.

En termes de tolérance, le Régorafénib est une anti-protéine kinase avec des effets indésirables attendus pour cette classe thérapeutique :

- des effets indésirables fréquents pour plus de 30 % des patients : fatigue, hypertension artérielle, diarrhées, syndrome main-pied ;
- des effets indésirables plus rares potentiellement graves, voire létaux : des hémorragies et une atteinte hépatique, fréquente en termes biologiques, qui nécessite un suivi rapproché, voire des adaptations posologiques.

Actuellement, un essai clinique de phase 3b est en cours. Il vise à mettre le Régorafénib à disposition de manière à traiter un maximum de patients. Cet essai clinique a lieu dans beaucoup de pays. En France, 285 patients à inclure étaient prévus. Aujourd'hui, il y a encore une quarantaine de patients à inclure. Les inclusions seront closes d'ici quelques semaines. Cette ATU de cohorte vise à prendre le relais de cet essai clinique qui a permis de traiter pas mal de patients.

Ce dossier a été discuté en groupe de travail. Un avis favorable à cette ATU de cohorte est proposé dans la même indication à savoir : le traitement du cancer colorectal de l'adulte métastatique en cas d'échec ou de contre-indication aux traitements disponibles, à savoir : la chimiothérapie à base de 5-FU et un anti-VEGF ou un anti-EGFR si le cancer exprime le Kras non muté.

La prescription serait hospitalière et réservée aux médecins oncologues. Un rapport de synthèse sur les données recueillies sera demandé à la firme tous les trois mois.

Le plan de surveillance pour les patients traités comprendra, avant le début du traitement, un bilan biologique pour avoir une *baseline* : ionogramme, lipase, amylase, protéinuries, numération formule sanguine, taux de plaquettes, créatinine, bilan hépatique et électrocardiogramme. Pendant le traitement, une surveillance rapprochée notamment du bilan hépatique sera effectuée.

M. ALBIN : Quel que soit le statut muté (Kras ou Braf), les anti-VEGF sont indiqués. Il est marqué : anti-VEGF ou anti-EGFR si le cancer exprime le gène Kras. L'Avastin est prescrit en anti-VEGF quel que soit le statut (Kras ou Braf). Il ne faut pas mettre anti-VEGF.

Il s'agit d'une prescription en énième ligne chez des patients pour lesquels il n'y a pas d'autre ressource thérapeutique que *best supportive care*. Il serait intéressant de savoir ce que fait ce médicament chez les patients qui sont Braf mutés ou Kras mutés. D'autant plus, une de ses cibles est la mutation V601 Braf. S'il y a un marqueur à chercher... On le voit dans les données, on a l'impression que ça marche un peu. Toutefois, on voit une différence suivant le statut mutationnel. Ce n'est pas encore suffisant pour établir des conclusions.

Le bénéfice en survie peut apparaître peu important. Toutefois, en énième ligne et en situation métastatique d'un carcinome colique, il est tout de même non négligeable.

Par rapport aux autres médicaments, l'hépatotoxicité est un peu particulière. On a bien insisté là-dessus. Ce sont des malades qui peuvent être métastatiques au niveau du foie.

M. VITTECOQ : Il y a eu des insuffisances hépatiques graves ?

Evaluateur de l'ANSM : Oui,.

M. ALBIN : Il y a eu des décès, on le voit sur l'AMM américaine et préférentiellement chez les malades qui avaient des métastases hépatiques.

Evaluateur de l'ANSM : Dans notre plan de surveillance, il est demandé un bilan hépatique toutes les deux semaines les deux premiers mois de traitement puis ensuite tous les mois avec toute une adaptation posologique en fonction des transaminases qui sont assez bien codifiées.

M. BOUR : Il ne faut pas se leurrer. Le bilan hépatique n'est jamais prévisionnel. L'intérêt est le bilan hépatique prétraitement. Après, la clinique prime sur le bilan hépatique. On peut faire un bilan hépatique à la semaine prévue et avoir trois jours après une hépatite sévère. Il faudrait, dans le libellé ou le *warning* du produit, bien mettre : en cas de troubles digestifs d'apparition récente, d'une aggravation de l'asthénie, d'apparition d'un syndrome pseudo-grippal et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient de faire un bilan hépatique et d'envisager la balance bénéfice / risque du produit.

M. VITTECOQ : De toute façon, les transaminases sont surveillées dès la mise sous traitement.

M. LIEVRE : Il y a un enthousiasme que je ne partage pas. Quand on regarde les résultats de près, il y a une différence de 45 jours à la médiane de survie qui est faible (de l'ordre de 150 jours). A douze mois, c'est strictement la même chose.

On ne peut pas dire que la différence sur la médiane de survie est faible mais il y a des patients qui ont des survies beaucoup plus longues que d'habitude. A un an, on a 24 % de survie dans chaque groupe.

Ce que vous regardez c'est la courbe de la survie sans progression, il ne faut pas la regarder. C'est complètement trompeur. Effectivement, à cinq mois, 20 % de patients sont encore en survie sans progression et 5 % sont morts ou ont progressé.

Quand on regarde la courbe de survie globale et le tableau qui nous donne les survies à trois, six, neuf et douze mois, on voit déjà qu'à neuf mois, la différence est très faible. On a 31 % dans le groupe placebo et 38 % dans le groupe Régorafénib. A douze mois, on a 24 et 24,3 %.

A ce moment-là, on peut dire que c'est toujours ça de gagné. Toutefois, quand on met en regard les effets indésirables (grade 3) : 50,6 % dans le groupe Régorafénib, 12,3 % dans l'autre groupe. Cela signifie qu'il y a une petite différence de survie au prix d'une détérioration de la qualité de vie qui est tout à fait notable. Il y a relativement peu d'effets en grade 4 : 3,4 % contre 1,6 %. Cela fait tout de même quelques patients qui vont vraiment mal. M. TRINH-DUC me faisait remarquer que chez ces patients, l'appétit n'est déjà pas terrible au départ. En grade 3, 56 % des patients ont une diminution de l'appétit.

Ce médicament va légèrement améliorer la survie des patients mais au prix d'une tolérance qui n'est pas bonne du tout. Cela pose un problème de fond. Je suis d'accord que l'on puisse avoir envie de donner une ATU parce qu'il y a une différence significative sur la survie. C'est relativement rare que l'on ait des résultats significatifs en survie globale. Toutefois, quand on regarde vraiment de près, c'est un petit avantage qui ne dure pas très longtemps.

M. ALBIN : On ne peut pas être enthousiaste quand on a affaire à un malade en situation métastatique dont la survie avec ou sans traitement est de quelques mois. Par contre, on salue un progrès dans une situation difficile en énième ligne. Ce sont des patients qui ont été très lourdement traités.

Or, le problème que vous soulevez est celui de la énième ligne en chimiothérapie. On peut en discuter. Il y a des avantages. Faut-il encore prescrire des lignes de chimiothérapie ? Beaucoup de gens réfléchissent. Je ne sais pas si l'on va arriver à trancher en termes de bénéfice / risque cette problématique presque philosophique.

Vous avez tout à fait raison d'insister sur la problématique de la qualité de vie. Si l'on donne un traitement spécifique à un patient avec une survie relativement courte et qu'en plus, on détériore sa qualité de vie, on a le droit de se poser des questions. C'est un critère important. Or, dans les données, ils disent : la détérioration de la note globale n'est pas significativement différente entre les deux groupes de traitement. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes en termes de qualité de vie.

M. BERGMANN : Est-ce que l'on a donné des ATU de cohorte dans les traitements des cancers coliques métastatiques ? On en a tout de même eu plusieurs. Est-ce que l'on a eu la même attitude ? D'une part, ils ont quasiment tous des métastases hépatiques dans cette étude. Il est évident qu'ils ont un foie à risque. Deuxièmement, il y a la divergence entre la survie globale à un mois et demi et la survie sans progression de six jours. Ils ne gagnent que six jours de survie sans progression. Ce qui prouve bien qu'il y a probablement une balance entre un gain en survie globale et une perte en symptômes. Six jours de différence, c'est vraiment rien du tout. Les effets indésirables contrebalancent probablement cette impression d'un mois et demi qui est signifiante cliniquement.

Est-ce que l'on a toujours eu cette attitude dans ce type de cancer avec ce type de résultats ? Si oui, il faut continuer à être homogène. Est-ce qu'on est particulièrement favorable avec ce produit par rapport aux précédents dans la classe ? A ce moment-là, on comprend mal. On risque de se retrouver dans une situation délicate, au terme de l'étude 3b en cours, vis-à-vis des patients qui pourraient dire : « Le mois dernier, on pouvait rentrer dans un essai. Maintenant, on ne peut plus. » Est-ce qu'on est dans une ATU de cohorte compassionnelle ?

M. VITTECOQ : Est-ce que l'on a déjà eu des expériences ?

Evaluateur de l'ANSM : En cancérologie, on n'a jamais fait d'ATU de cohorte dans le cancer du côlon en dernière ligne. Toutes les chimiothérapies étaient autorisées bien avant l'existence des ATU. L'Avastin et les autres, pour les indications dans le côlon, sont arrivés bien après l'enregistrement. Vous dites : une ATU de cohorte compassionnelle. On peut mettre ce que l'on veut dans le mot compassionnel. On est dans la situation de patients qui ont une pathologie grave pour lesquels il n'y a ni alternative thérapeutique ni possibilité de rentrer dans un essai clinique quel qu'il soit, tout au moins d'ici quelques semaines.

Un bénéfice certes minime peut être intéressant pour une frange de population qui aurait une certaine mutation ou un marqueur que l'on n'a pas encore bien identifié. Maintenant, est-ce qu'il faut traiter ce type de patients ou pas ? Cela dépend de la relation du médecin avec son malade. Je ne pense pas que ce soit notre problème. Je serai assez tentée de dire : oui, c'est certainement compassionnel vu le stade d'évolution de la maladie. Toutefois, les ATU sont peut-être aussi faites pour cela.

M. LIEVRE : Sur la courbe de survie sans progression, il y a une très faible différence à la médiane. Ce genre de courbe en escalier est lié aux temps de mesure. Ici, il y a une médiane de survie sans progression qui est très courte (toujours à peu près de 50 jours). Il suffit que la mesure de la progression soit faite à 60 jours pour qu'on ait ce type de schéma. Si l'on avait les moyens de mesurer la progression toutes les semaines, on aurait des courbes qui se séparent beaucoup plus vite. On n'aurait pas eu cet aspect en escalier. C'est typique des résultats que l'on obtient quand les temps de mesure sont préspecifiés.

M. VITTECOQ : Le protocole veut que l'on coupe à des temps précis. C'est valable pour les deux groupes.

M. LIEVRE : Tout à fait. Il faut faire un scanner. La mesure de la différence de médiane de survie sans progression est fautive. Elle ne veut rien dire parce qu'elle est calée. Elle est confondue par le temps de mesure de la progression. On ne peut pas faire un scanner tous les six jours.

M. RICHE : Le côté compassionnel et le côté fin des recrutements entraînent effectivement un certain nombre de patients qui vont se retrouver en impasse thérapeutique. Dans le cadre de l'Observatoire des Médicaments et des Dispositifs Médicaux (OMEDIT) de Bretagne et des pays de la Loire, on a déjà été confronté à ces demandes par rapport à une ATU.

D'autre part, il y a l'AMM aux Etats-Unis. Est-ce que toutes ces interrogations ne sont pas justement dues aux effets indésirables ? Ce produit pourrait présenter un intérêt si on le donne à des patients qui sont en bon état général.

M. ALBIN : J'ai sous les yeux l'AMM américaine. Elle n'est pas restreinte.

M. RICHE : J'avais cette notion qu'il y a un panel d'effets indésirables assez important avec des patients qui se retrouvent en énième ligne. On avait eu une réunion hier. Mes collègues m'ont dit : « On a des patients qui sont en bon état général. »

M. VITTECOQ : Finalement, il y a un progrès très limité dans les conditions de l'essai, à savoir les critères d'inclusion. Quand on a une telle mortalité aussi rapidement, on convient que ce sont tous des patients dans un état très grave. Je suis d'accord avec le dernier commentaire de M. RICHE pour avoir eu au quotidien pas mal de patients cancéreux dans mes activités d'infectiologue auprès de l'institut Gustave-Roussy. Les populations sont inhomogènes. Il y a des gens qui ont des métastases et qui finalement ne sont pas si mal. Inversement, il y a des gens qui sont beaucoup moins bien. Après, c'est un problème de docteur.

Finalement, on n'est pas là pour faire la médecine en elle-même mais aider à la meilleure prescription. On est là pour savoir si c'est une erreur ou pas de laisser le médicament arriver auprès du malade. Après, c'est au docteur de savoir ce qu'il faut faire. C'est l'ambiguïté qu'il y a sur le compassionnel et l'ATU. Le débat est clair au niveau de l'agence. Le problème est qu'il ne l'est pas totalement au niveau de la société. Quand un patient est en fin de vie entre guillemets... Qu'est-ce que la fin de vie ? Est-ce qu'il faut qu'une fin de vie se fasse obligatoirement avec une chimiothérapie qui rend la vie parfois plus facile pour le médecin pour accompagner le malade ? A mon avis, c'est une erreur. La chimiothérapie n'est pas faite pour cela. Eventuellement, s'il y a un peu de bénéfice et que l'on croit que la tolérance va être acceptable, on peut donner le médicament. Si on le prend dans ce sens-là, il y a des éléments en faveur. Cela ne veut pas dire que tous les patients ayant des métastases doivent obligatoirement avoir ce médicament. Si le corps médical, entre guillemets le prescripteur et la communauté des patients sont informés, à mon avis, c'est assez clair dans ce cas-là.

M. DE KORWIN : C'est un problème d'éthique et non de philosophie. L'éthique, pour moi, c'est le bien du patient. Actuellement, le risque est que pour ne pas dire à un patient qu'il est en fin de vie et qu'il va mourir, on va l'inclure dans un énième protocole qui va le tuer plus rapidement, qui le mettra en moins bonne

situation et par conséquent, ne sera pas pour son bien. Tout le monde connaît le gros problème de notre société face à la mort, ceux qui font les soins palliatifs en particulier.

Il faudrait essayer d'encadrer ce type d'ATU par rapport aux indications. Tout le monde peut être inclus. Il y a des gens qui vont en bénéficier ceux qui sont en bon état général et d'autres pas du tout. On n'est plus dans l'éthique. On n'est pas non plus dans le rapport bénéfice / risque favorable.

M. RICHE : Il y a peut-être un moyen de cadrer sur l'état général qui n'est pas simplement un phénomène de docteur. Cela peut être une condition de prescription.

M. VITTECOQ : Le problème est : est-ce qu'on le retrouve dans les critères de l'essai ? Est-ce que c'était stratifié par rapport au fait que les gens étaient ambulatoires ou pas ? Il y a deux types de cancer du côlon et de métastases. Il y a ceux qui sont à l'hôpital, qui ont du mal à en sortir et qui n'en sortiront peut-être pas. Ceux-là, à mon avis, ce ne sont probablement pas des bons critères. Puis, il y a ceux qui sont ambulatoires. Est-ce que l'on peut le retrouver là dedans ? Je ne suis pas sûr. C'est un problème de médecine.

M. ALBIN : L'état général me semble être une remarque importante. On a l'impression que le médicament pourrait mieux marcher. C'est attendu sur les patients en bon état général avec un *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-1. Je ne serais pas choqué que l'on puisse émettre une recommandation qui tend à dire – dans la pratique courante, un patient avec un ECOG 3 ou 4 ne doit pas relever d'un traitement spécifique – une énième ligne ou cette thérapeutique mais avec un état général conservé (0-1).

Evaluateur de l'ANSM : C'est vrai pour toutes les chimiothérapies et toute la cancérologie d'une façon générale. Ce n'est pas spécifique à cette ATU.

M. VITTECOQ : On peut le souligner plus pour celle-là. Sur le fond, comme on est dans nos dernières commissions d'AMM, si l'on commençait tout d'un coup à pouvoir dire cela, ce ne serait pas mal.

Moyennant cette précaution et toutes les réserves qui ont été dites, est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés à l'ATU ? Est-ce qu'il y en a qui s'abstiennent ?

M. RICHE : Avant hier, dans une discussion avec mes collègues, on disait c'est que ça pourrait être utilisé que pour ce genre de patients. Moi je vous transmets je ne suis pas clinicien.

M. LIEVRE : Plus de la moitié des patients étaient en ECOG 0 à l'inclusion et 47 % en ECOG 1.

Evaluateur de l'ANSM : C'est l'essai clinique.

M. LIEVRE : Ce sont les conditions de l'essai clinique. Les patients inclus étaient à 0 ou 1. Mais la majorité des patients inclus été bien à 0.

Résultat du vote :

Avis favorable à l'unanimité pour l'octroi de cette ATU de cohorte sous réserve que soit mentionné dans l'indication que le bénéfice risque n'a été démontré que chez les patients ayant un état général conservé : ECOG 0 ou 1, seule population incluse dans l'étude clinique.*

▪ Réévaluation de l'infliximab dans les situations suivantes

Evaluateur de l'ANSM : Je vais vous parler d'une réévaluation de l'utilisation hors AMM d'infliximab, de rituximab et de tocilizumab.

Pour l'infliximab, je vous rappelle les indications de l'AMM en rhumatologie, en dermatologie et en gastroentérologie. En 2006, on avait accordé un protocole thérapeutique temporaire pour l'infliximab (le Remicade) dans :

- la maladie de Takayasu qui est une artérite (une maladie rare) ;
- la maladie de Still réfractaire ;
- les polyangéites et la maladie de Wegener ; et
- les uvéites.

On avait mis deux situations en insuffisance de données. On n'avait pas assez de données pour évaluer le bénéfice / risque. On a réévalué la maladie de Behçet et la sarcoïdose car il y a eu pas mal de prescriptions bien qu'il n'y ait pas eu de Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) accordé.

Pour l'infliximab dans la maladie de Takayasu, en 2006, on avait donné un avis favorable sur la base d'une étude ouverte (étude Hoffman) sur peu de patients (huit). Il n'y avait d'alternative thérapeutique, mais la réponse était tout de même intéressante.

Depuis 2006, quatre études rétrospectives totalisant 159 patients ont été publiées. Elles confortent l'idée que l'infliximab a eu un certain intérêt dans cette maladie rare. Comme il n'y a pas d'alternatives et bien qu'il y ait très peu de patients qui relèvent de cette maladie et de ce traitement, on propose quand même de garder un avis favorable. Ce qui basculerait dans le régime des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Cela sous-entend que le laboratoire met en place un suivi des patients. Là, on est juste à l'évaluation des bénéfices / risques.

M. VITTECOQ : On sait si le laboratoire est d'accord pour avoir une RTU?

Evaluateur de l'ANSM : pas du tout.

M. VITTECOQ : Si on dit oui...

Evaluateur de l'ANSM : On dit oui à une proposition de RTU,

M. VITTECOQ : Et si le laboratoire ne veut pas faire d'observatoire?

Evaluateur de l'ANSM : Donc il n'y aura pas de RTU

M. DIQUET : Là, c'est Takayasu réfractaire à la corticothérapie. Combien y a-t-il de patients qui ne sont pas réfractaires à la corticothérapie ?

M. DE KORWIN : Les trois quarts. Il s'agit d'une maladie qui est moins cortico-sensible que la maladie de Horton mais qui est néanmoins généralement cortico-sensible. Il faut également faire la différence entre les patients réfractaires et ceux qui sont cortico-dépendants. Souvent, quand on est en situation clinique, on essaye de faire une alternative à la corticothérapie. Ce sont des patients qui sont certes jeunes mais qui ont eu les traitements pendant un ou deux ans et voudraient arrêter.

Dans les essais qui ont été proposés, quelle est la répartition entre ceux qui sont vraiment réfractaires (qui sont en échec) avec une progression de la maladie et ceux qui sont simplement cortico-dépendants ?

Evaluateur de l'ANSM : A la base, le PTT était proposé chez les patients réfractaires. On est resté dans cette population qui a besoin de l'infliximab dans cette situation particulière. Les experts ne nous ont pas parlé de patients cortico-dépendants mais de patients réfractaires aux corticoïdes.

M. DE KORWIN : C'est limité aux réfractaires ?

Evaluateur de l'ANSM : Oui.

Avis favorable.

Evaluateur de l'ANSM : Pour l'infliximab dans la maladie de Still également réfractaire, on avait donné un PTT en 2006 sur la base de trois études ouvertes qui totalisaient dix-huit patients. Depuis 2006, il n'y a eu que deux études ouvertes totalisant onze patients qui ont été publiées. Il y a des alternatives thérapeutiques qui n'ont pas l'AMM. Il faudrait discuter laquelle est la plus pertinente. A ce stade, il ne nous a pas paru pertinent de proposer une RTU pour seulement l'infliximab dans la maladie de Still.

Pour l'infliximab dans la polyangéite microscopique et la maladie de Wegener réfractaire, en 2006, on avait accordé un PTT sur la base de quatre études ouvertes qui totalisaient cinquante-quatre patients dans l'attente d'une étude française (étude RATRAP). L'étude RATRAP, portant sur dix-sept patients, a été publiée. Elle comparait l'infliximab et le rituximab. Les résultats sont en faveur du rituximab, avec beaucoup de guillemets. La méthodologie est un peu fragile en raison de peu de données. L'étude attendue ne montre pas que l'infliximab est le traitement le plus adapté dans cette pathologie. On ne propose pas de s'acheminer vers une RTU.

M. BAUMELOU : Le rituximab a-t-il l'autorisation de mise sur le marché pour la polyangéite microscopique et la maladie de Wegener ?

Evaluateur de l'ANSM : Non.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il a un PTT ou une RTU ?

Evaluateur de l'ANSM : Non. Je vous présenterai une demande d'extension pour rituximab dans le Wegener.

Il y a les uvéites associées à la maladie de Behçet et celles qui ne le sont pas. On propose un avis favorable, dans cette pathologie, sur la base d'une étude ouverte qui comparait infliximab aux corticoïdes et qui montre qu'il y a un effet thérapeutique.

Une autre étude comparait Humira et infliximab. Les résultats sont un peu en faveur d'Humira. Globalement, il y a plus d'études avec infliximab à ce stade. Par rapport à Humira, les patients sont plus captés pour venir se faire des injections d'infliximab à l'hôpital.

M. VITTECOQ : Le pourcentage de rémission est tout de même différent entre les deux groupes.

Evaluateur de l'ANSM : Oui mais pour l'instant, on n'a pas évalué Humira (le bénéfice / risque) dans cette situation. Les experts nous disent qu'ils ont besoin d'infliximab parce que c'est une population d'Afrique du Nord qui ne sont pas observants au niveau de leurs traitements. Ils préfèrent les voir à l'hôpital pour leur faire l'injection. Ainsi, ils sont sûrs de pouvoir les traiter.

Evaluateur de l'ANSM : La ciclosporine a l'AMM mais il n'y a pas de comparaison directe avec l'infliximab. Tous les experts étaient d'accord pour nous dire que c'était moins efficace et moins bien toléré. Ainsi, il y a une alternative qui a l'AMM mais il n'y a pas de comparaison directe. C'est gênant.

M. VITTECOQ : Il y a deux points qui ne sont pas en faveur de l'infliximab. D'abord, la ciclosporine a l'AMM. Deuxième point, l'Humira a l'air de faire mieux. Nous sommes là pour évaluer le bénéfice / risque. Certes, il y a des contraintes avec le monde d'administration mais bon... 50min

M. DE KORWIN : Pouvons nous donner un produit non efficace, si le mode d'administration est bon ? En général, l'Humira se fait en injection avec l'aide d'un personnel infirmier.

M. LIEVRE : On ne peut pas parler d'étude comparative. C'est un terme qui n'est pas adapté. Il ne s'agit pas d'essais randomisés. Il s'agit seulement, dans certaines études, de traiter des patients par ceci et d'autres par cela et on fait une comparaison qui n'a pas lieu d'être et qui n'est pas valable. Par rapport aux autres situations de maladies rares, on a beaucoup plus de patients. On aurait très bien pu réaliser des essais corrects, comparatifs en particulier se comparer à la ciclosporine. Elle a l'AMM dans cette indication. Si l'on veut savoir s'il vaut mieux utiliser l'infliximab ou un autre dans cette indication, pourquoi ne pas comparer à la ciclosporine ? Il y a assez de patients. On ne peut pas se cacher derrière la rareté extrême de la maladie en disant que l'on ne peut pas faire une étude parce qu'il n'y a pas assez de patients et que l'on n'arrivera jamais à en recruter suffisamment.

Donner une RTU va bloquer toute velléité de faire une réelle étude comparative randomisée. Dans trois ans, quand la RTU arrivera à échéance, que va-t-on faire ? On va dire : « On la reconduit parce que de toute façon, on n'a pas mieux. On l'avait donnée la dernière fois sur la foi de ces études. On n'a rien de nouveau. On ne peut pas se déjuger. » Cette situation est très gênante.

Evaluateur de l'ANSM : Les ophtalmologistes ne feront pas une étude comparative. Ils nous ont dit qu'actuellement, la ciclosporine ne représentait pas pour eux le traitement de référence.

M. VITTECOQ : La ciclosporine dont on parle est en local ?

M. LIEVRE : Non, c'est en général.

M. VITTECOQ : Votre dernier argument est que si l'on disait oui, on aurait du mal à dire non après. Ce n'est pas totalement vrai. On a des PTT invalidés ultérieurement. Toutefois, il est vrai que sur ce dossier-là, il y a un inconfort.

M. RICHE : Nous travaillons dans des conditions qui changent beaucoup. Si la RTU est acceptée, il faut un accord du laboratoire pour qu'une convention soit signée. Dans cette convention, il est dit très clairement que dans les trois ans, il doit y avoir une évolution pour que la situation tende vers une demande d'AMM. Ainsi, le paysage change complètement. Dans la situation précédente, Qu'est-ce qui se passe si le laboratoire dit non ? Pour le moment, il y a une négociation très musclée entre les autorités et le laboratoire. Par conséquent, si on disait oui, cela signifie que le laboratoire s'engage dans cette voie. Actuellement, ce n'est pas suffisant. Il va falloir qu'il amène suffisamment d'arguments pour pouvoir poursuivre après et aller vers une AMM.

Très récemment, il y a eu un papier qui est sorti sur des patients polonais. On s'aperçoit que la ciclosporine est utilisée dans les pays à niveau de capacité de traitement inférieur. C'était une étude de surveillance. Il y a à réfléchir. Nos collègues pensent que l'on ne peut plus faire d'étude comparative puisqu'il y a un trop grand décalage. Ethiquement, personne dans un pays qui peut développer n'accepterait d'aller dans le groupe ciclosporine. Toutefois, il y a sûrement des moyens de montrer les choses. Justement, c'est à négocier dans le cadre de ces accords de RTU. Théoriquement, on n'est plus dans le même système qu'avant.

M. VITTECOQ : Dans un premier temps, je pense qu'il y a une difficulté particulière sur ce dossier. En effet le nombre de patients est peut-être supérieur à ce que l'on pense. L'uveïte hors Behçet n'est pas si rare que ça, je suis surpris, car je ne suis pas sûr qu'on ait les données MSI,

Ensuite, il faut faire attention à ne pas tomber dans le piège des spécialités où il est compliqué de suivre les malades. L'ophtalmologie est une discipline qui a énormément évolué. Il y a de moins en moins de lits d'ophtalmologie. Elle est de plus en plus ambulatoire et très libérale. Il est dit que l'on a du mal à capter les populations d'Afrique du Nord. Je suis désolé mais dans les hôpitaux, il y a des gens d'Afrique du Nord. Ainsi, attention à ce que, par simplicité ou facilité, la communauté des ophtalmologistes ne dise qu'à la limite, il est plus facile de donner celui-là plutôt qu'un autre.

M. DE KORWIN : Il faut aussi souligner que ces patients sont presque tous suivis en lien avec des internistes qui sont spécialisés dans ce domaine. Par conséquent, ce ne sont pas les ophtalmologistes qui les utilisent, ce sont les internistes. Les ophtalmologistes font les contrôles visuels. Il faut expliquer comment cela fonctionne dans la plupart des hôpitaux. Je ne suis pas un spécialiste de cette question. Dans mon hôpital, mon collègue interniste s'en occupe. Il voit tous les malades. Le suivi n'est pas seulement ophtalmologique. Il y a également un suivi en médecine interne. Ce sont des patients qui ont des uvéïtes mais dans le cas de maladies systémiques, il y a d'autres manifestations. Par conséquent, je vais dans votre sens. Ces patients peuvent être suivis correctement.

Avec la ciclosporine, c'est plus difficile. Il faut faire des dosages. Il faut la prendre par la bouche alors que l'on préfère faire des injections. L'idée d'une étude à trois bras pourrait être envisagée. Il y a suffisamment de malades. Toutefois, qui va la faire ?

M. VITTECOQ : Au titre du rapport bénéfice / risque, on n'a pas à cautionner quelque chose qui est totalement incertain alors qu'il y a un produit qui a l'AMM.

M. RICHE : On a le droit de faire des RTU quand on a un bénéfice. Si l'on est dans l'AMM et que l'AMM est considérée comme un traitement de référence, il n'y a pas de justification. Il ne faut absolument pas faire de RTU. Il faut laisser le champ complètement libre à l'essai thérapeutique. En termes de bénéfice / risque, quand il y a un progrès potentiel, on a le droit de faire (s'il y a un avantage pour les patients). C'était la règle et je pense que ça l'est toujours.

Evaluateur de l'ANSM : Il faut surtout aussi que l'alternative thérapeutique soit appropriée. Dans ce cas, les experts nous disent que la ciclosporine n'est pas appropriée pour ce type de patients surtout dans le cas des uvéïtes graves où il faut agir rapidement. Ils commencent par la corticothérapie pendant un moment (quatre, cinq jours) pour pouvoir faire les examens complémentaires. Ensuite, ils passent directement à l'infliximab.

M. DE KORWIN : Il n'y a pas d'efficacité rapide de l'infliximab. Si vous prenez toutes les maladies dans lesquelles on l'utilise, on a des réponses à quatre, six semaines mais pas à deux semaines. Une corticothérapie peut être donnée pendant trois mois.

M. DIQUET : Qu'est-ce qui permet, sur une maladie apparemment assez répandue, d'identifier que les patients sont réfractaires aux corticoïdes ? Que veut dire réfractaire ? En dehors du fait que c'est une expression d'interniste, est-ce qu'ils sont résistants ? Est-ce que l'on ne peut pas leur donner ? Est-ce que c'est lié à la fois à un début de résistance et à une difficulté d'administration ? Est-ce que cela veut simplement dire que l'on n'a pas le temps d'attendre pour voir s'ils répondent ou pas ?

M. BERGMANN : Ce sont toujours des malades qui commencent par être traités aux corticoïdes et qui ne répondent pas, qui n'améliorent pas leur examen visuel ou leur uvéïte sous corticoïdes.

M. DIQUET : En combien de temps ?

M. BERGMANN : En dehors des formes, en général, on fait plusieurs semaines de corticoïdes avant de considérer qu'ils sont résistants.

M. DE KORWIN : Ils sont traités longtemps. Le terme réfractaire vient de l'anglais. Il est vrai que l'on y met un peu ce que l'on veut. Dans notre expérience, on voit des patients qui passent à d'autres traitements parce qu'ils sont simplement cortico-dépendants depuis trois mois ou six mois. Cette notion de cortico-dépendance est pour certains épouvantable lorsque le patient a plus d'un mois de traitement. Pour d'autres, c'est un an. Après, il y a les effets secondaires de la corticothérapie. Malheureusement, tous ces patients sont mal connus dans les essais. Ce n'est pas très bien fait.

M. VITTECOQ : La ciclosporine a l'AMM. On passe sur le nombre de patients qui est peut-être plus important que ce que l'on croit et sur le terme réfractaire qui devrait être bien défini. Toutefois, la ciclosporine est tout de même un médicament vedette avec lequel on arrive à traiter les gens, y compris les indisciplinés. Par conséquent, il suffit de faire des dosages. La vraie question est là pour nous qui ne

sommes pas ophtalmologistes. Si le milieu de l'ophtalmologie considère vraiment que la ciclosporine n'est pas le traitement de référence, il faut trouver autre chose. Même si M. LIEVRE dit que ce n'est pas une étude comparative au sens propre, si j'avais une uvéite, je préférerais plutôt l'Humira.

Evaluateur de l'ANSM : Avec infliximab, il y avait tout de même quinze études sur 238 patients qui ont montré des réponses cliniques entre 68 et 100 %. Il y a eu d'autres études qui ont été faites depuis 2006.

Evaluateur de l'ANSM : Ce sont des études ouvertes non comparatives.

M. RICHE : On travaille dans le cadre de ces RTU qui doivent conduire à une convention avec le laboratoire et dans les trois ans, à une évaluation qui permettra d'évoluer. Je ne sais pas comment la loi sera interprétée. Toutefois, il faudra être très ferme. Il y a d'ailleurs des réflexions sur la gestion du hors-AMM.

M. VITTECOQ : Est-ce que la sagesse n'est pas de faire un sursis à statuer et de demander à des ophtalmologistes ? On trouverait quelque part un binôme ophtalmologiste / médecine interne.

M. DE KORWIN : Il y a des binômes tout à fait compétents dans le domaine.

M. VITTECOQ : Il ne faut pas qu'il y ait lien d'intérêt.

M. DE KORWIN : Vous pouvez solliciter la société nationale française de médecine interne qui a des référents dans ce domaine et la société française d'ophtalmologie. Vous aurez un beau binôme (saisine d'experts).

Evaluateur de l'ANSM : Pour l'infliximab dans la maladie de Behçet, en 2006, on avait classé cette situation en insuffisance de données. Depuis 2006, il y a eu quatre études ouvertes qui ont inclus entre cinq et cinquante-cinq patients qui n'ont pas vraiment apporté la preuve de l'intérêt de l'infliximab. De plus, il existe des alternatives thérapeutiques. On reste en insuffisance de données. On ne propose pas une RTU.

Dans la sarcoïdose, on avait classé cette pathologie en insuffisance de données en 2006. On reste sur la même impression. Quatre essais ont été publiés mais avec des résultats contradictoires sur la capacité vitale forcée. Il n'y a pas d'AMM. On n'a pas non plus de données vraiment convaincantes pour vous proposer une RTU dans cette situation.

▪ Réévaluation du rituximab dans les situations suivantes

Evaluateur de l'ANSM : Je vous rappelle l'AMM en cancérologie et en hématologie.

En 2006, on avait accordé un protocole thérapeutique temporaire pour les vascularites réfractaires sur la base de séries de cas (avec un petit niveau de preuves).

Depuis, il y a eu beaucoup de publications avec des études randomisées comparatives versus des traitements conventionnels qui montrent que le rituximab a un intérêt dans les vascularites. On était sur la position de vous proposer un avis favorable.

Les vascularites sont souvent associées à l'hépatite C mais pas toujours. Là, on n'a ciblé que sur les vascularites VHC positif. Un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) devrait se mettre en place en France. Il comparerait le rituximab versus placebo dans la population des patients qui sont VHC négatif avec un critère d'évaluation qui est l'épargne cortisonique. Il nous semblait intéressant d'avoir ces données. Le débat s'est installé. Tout le monde disait : « C'est aussi efficace que l'on soit VHC positif ou négatif. » Du coup, le PHRC tomberait à l'eau si l'on donnait dans cette population de VHC négatif.

M. DE KORWIN : Ce sont les vascularites cryoglobulinémiques qui sont liées au VHC. Il y en a aussi dans le syndrome de Sjögren. C'est très fréquemment utilisé dans cette indication.

M. VITTECOQ : En tout cas, dans la cryoglobulinémie, ça marche bien.

Evaluateur de l'ANSM : On avait mis un sursis à statuer dans l'attente d'une étude dans le Gougerot.

M. VITTECOQ : On croit comprendre finalement que le PHRC n'a pas lieu. Il faut que ce soit poursuivi pour ces patients cryoglobulinémiques hépatite C négatif. Il y a tout de même une vascularite clinique. Vous dites sursis à statuer mais cela va revenir de toute façon.

Evaluateur de l'ANSM : Non, le sursis à statuer est pour le Gougerot.

M. DE KORWIN : Ce sont les manifestations systémiques du Gougerot.

▪ Evaluation du tocilizumab dans les situations suivantes

Evaluateur de l'ANSM : Sur le Roactemra, je vous rappelle l'AMM en rhumatologie.

On a eu les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) en 2010. On n'avait jamais évalué l'intérêt du Roactemra dans ses possibles utilisations hors AMM. Cela vous donne une idée des prescriptions. On vous propose un avis favorable pour la maladie de Castelman qui est une maladie rare. Pour les autres situations listées, nous n'avons presque pas de données.

La maladie de Castelman est une lymphoprolifération où il n'y a pas d'alternative appropriée. Il y a eu des études prospectives sur un nombre limité de patients qui montrent que le produit a un intérêt. Sur cette base, on vous propose une RTU sous réserve que le laboratoire mette en place un suivi des patients.

Dans la maladie de Still, c'est un sursis à statuer. On attend de savoir si Kineret marche pour pouvoir les placer l'un par rapport à l'autre.

Dans le lupus, j'ai une seule étude japonaise sur seize patients. Par conséquent, on n'a pas assez de données pour évaluer le bénéfice / risque.

Dans l'amylose, il n'y a que des cas rapportés. C'est pareil : insuffisance de données.

Dans la spondylarthrite ankylosante, on a une étude versus placebo mais elle est non significative. Elle n'est pas en faveur du tocilizumab.

Dans la polychondrite atrophiante, on n'a que des cas rapportés. Il n'y a absolument rien dans la littérature.

▪ **Médicaments anti-infectieux**

Evaluateur de l'ANSM : Pour le Nebcinal, il s'agit d'une nouvelle demande d'AMM pour de la tobramycine inhalée chez les patients mucoviscidosiques qui sont atteints d'infection chronique à PIO. Le dosage est deux fois moindre, par rapport à la spécialité de référence qui est le Tobi, grâce à un nouveau dispositif d'inhalation. Le dossier qui nous a été fourni pour l'AMM comportait une étude de bioéquivalence versus Tobi et des études de modélisation pour caractériser le nouveau dispositif d'inhalation.

Le Groupe de Travail sur les médicaments Anti-infectieux (GTIA) propose un projet de rejet pour cette demande d'AMM. Nous avons considéré que les données étaient trop limitées. Nous n'avons pas de justificatifs d'une dose deux fois moindre avec un dispositif d'inhalation différent. Nous n'avons également aucune donnée sur la maniabilité de ce nouveau dispositif. La maniabilité fait une grande part de l'efficacité chez ces patients qui s'administrent par eux-mêmes la tobramycine en inhalation.

L'intérêt de cette nouvelle spécialité serait la durée d'inhalation deux fois moindre (de sept minutes). On n'a pas assez de données qui nous permettraient de justifier cette différence de concentration par rapport à la prise en charge actuelle par Tobi.

M. VITTECOQ : C'est certainement plus commode pour les jeunes patients atteints de mucoviscidose de faire des aérosols de durée plus courte. Toutefois, le minimum serait d'avoir une démonstration pour être sûr que c'est réellement le cas.

M. ARMENGAUD : On ne sait pas si on teste le médicament ou le dispositif.

M. VITTECOQ : En laboratoire, c'est argumenté en disant que cela devient difficile de faire des études dans la chambre du mucoviscidosique. Ce qui est vrai en partie parce qu'il y a de réels progrès dans la mucoviscidose. Malgré tout, il y a des produits concurrents qui arrivent à faire des études comparatives. Le rejet est justifié.

M. BAUMELOU : Quel est le nombre d'inhalations qu'ils doivent faire par jour ?

Evaluateur de l'ANSM : Deux fois par jour (comme Tobi) mais sur une durée de sept minutes au lieu de quinze.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés à la décision ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

Avis favorable au projet de rejet.

Evaluateur de l'ANSM : Il s'agit d'une série de modifications d'AMM pour des antibiotiques par voie générale.

La Vibraveineuse solution injectable pour voie IntraVeineuse (IV) est de la doxycycline injectable. L'industriel propose une nouvelle optimisation de la rédaction de l'AMM avec une demande d'actualisation sur deux

sections du RCP : le surdosage et les données de sécurité précliniques. Ces rubriques ne sont actuellement pas renseignées.

Le Selexid est une spécialité à base de pivmecillinam. Il s'agit d'une demande du laboratoire de réviser le libellé grossesse et allaitement. Suite à certains échanges avec le laboratoire, on arrive à une prescription envisageable si nécessaire pendant la grossesse avec une révision du 5.3 et une optimisation du 4.4. L'information de la notice est réévaluée en conséquence.

La Dalacine, forme orale et injectable, est une spécialité à base de clindamycine. Il s'agit également d'une demande de modification de l'information de l'industriel, notamment sur la sécurité d'emploi. On aboutit à une actualisation de l'AMM avec une demande d'information auprès du laboratoire sur les quantités d'alcool benzylique dans la forme injectable.

Le Tiberall injectable est une spécialité à base d'ornidazole. C'est une révision de l'AMM pour une mise en cohérence de l'information sur les différents dosages avec d'autres libellés d'AMM à base d'ornidazole. L'optimisation rédactionnelle tient compte des référentiels en vigueur. Cela impacte un certain nombre de rubriques du RCP de la notice qui prend en compte l'ensemble de ces éléments.

Pour le Ciflox, c'est une mise en cohérence avec la décision européenne de renouvellement illimité d'AMM dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle. L'implémentation est faite pour toutes les formes générales de Ciflox. Pour la forme Uniflox (unidose) qui est une présentation purement nationale, il y a une mise en adaptation des libellés d'information.

Ensuite, il y a eu un certain nombre de modifications d'information pour des voies locales.

Pour la Bacicoline collyre (bacitracine), c'est une actualisation de l'information sur les rubriques surdosage et sécurité d'emploi dans le cadre du renouvellement d'AMM qui avait été demandé. L'information va maintenant être plus importante au niveau de ces sections du RCP.

La Chibroxine collyre est une spécialité à base de norfloxacine. Il y avait une demande d'actualisation de l'industriel pour une mise en conformité de l'information par rapport à la présence de chlorure de benzalkonium dans ce collyre. En revanche, la firme voulait une information sur l'allongement de l'intervalle QT qui avait été revue dans le cadre du Comité des procédures de reconnaissance Mutuelle et Décentralisée (CMD) sur les quinolones par voie générale. Toutefois, comme il s'agit d'un collyre, l'implémentation n'a pas lieu d'être, ce d'autant plus que la firme n'a pas justifié l'intérêt de mentionner ce point dans son dossier.

Enfin, l'Exocine 0,3 % collyre est une spécialité à base d'ofloxacine. Dans le cadre du renouvellement d'AMM, on avait demandé une actualisation de rubriques du RCP. Suite à une série d'échanges avec la firme, notamment avec une mesure d'instructions qui avait demandé un certain nombre de données complémentaires, on arrive à actualiser l'AMM pour un certain nombre de sections du RCP de la notice avec demande néanmoins d'actualiser deux sections du RCP : grossesse et données de sécurité précliniques.

▪ **Médicaments en cardiologie et thrombose**

Evaluateur de l'ANSM : Pour Lovenox, M. JACQUOT sort de la salle.

M. LIEVRE : Il y a un premier dossier qui est une extension de gamme d'une éphédrine de chez Aguettant. On n'avait pas bien compris quel en était l'intérêt. Il s'agit d'une ampoule de 10 ml à 3 mg/ml alors qu'il existe dans la même firme une seringue injectable de 10 ml à la même concentration. On avait demandé quelques informations. La réponse de la firme était que finalement, l'ampoule coûte moins cher et occupe moins de place sur le chariot d'anesthésie. Il y a une connexion luer-lock directement sur cette ampoule. Cela permet de prélever le produit sans utiliser d'aiguille. L'extension de gamme avait une certaine logique.

Le Valsartan est un générique.

Pour le Catapressan, il s'agissait d'une modification de la rubrique 4.9 destinée surtout à informer sur le surdosage dans la population pédiatrique. Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon qui a traité ce dossier a fait un certain nombre de remarques. Parler de surdosage impliquait une indication dans la population pédiatrique. Ce qui n'est pas le cas. Il ne s'agit pas de surdosage mais d'intoxication accidentelle.

En cas d'intoxication au Catapressan, une dépression respiratoire est beaucoup plus facilement observée chez l'enfant que chez l'adulte. On a demandé quelques modifications du libellé proposé par la firme. En particulier, elle demandait un libellé : cet état est réversible spontanément entre 24h et 48h. Il ne paraît pas logique de dire d'un côté qu'il faut faire une prise en charge médicale et de l'autre que c'est spontanément régressif. On supprime le « spontanément ».

Enfin, il y avait une série de demandes de modification des rubriques 4.4 et 5.1 pour le Lovenox. En 5.1, la firme demandait que l'on inscrive des propriétés anti-inflammatoires, une inhibition du facteur VII activé et une diminution de la libération de facteur von Willebrand. Tout cela nous a paru d'une pertinence clinique tout à fait douteuse. Il y a également des propriétés qui sont connues depuis très longtemps, par exemple, l'effet anti-inflammatoire pour toutes les héparines et les héparines non fractionnées (donc en quelque sorte une propriété de classe). Surtout le manque de pertinence clinique : on ne sait pas dans quelle mesure cela intervient dans les propriétés thérapeutiques qui ont été mises en évidence dans les essais. Par conséquent, *exit* cette demande de rajout en 5.1.

Puis, ils voulaient rajouter une information (toujours sur le 5.1) consécutive à un suivi à plus long terme de l'étude extract-timi 25 pour laquelle on avait déjà donné une AMM dans l'infarctus du myocarde aigu avec un sus-décalage de ST. Il y a une mesure d'instruction. On s'est aperçu qu'en un an, il y avait beaucoup de patients qui étaient censurés. Si l'on fait la différence entre le nombre de patients inclus et le nombre de patients qui sont décédés, on voit une grosse différence. Cela veut dire qu'il y a des patients qui ont été perdus de vue, probablement, en cours de route. On voudrait de l'information à ce sujet pour savoir si le résultat qui est observé à long terme est fiable. D'autre part, si finalement on donne l'autorisation de ce rajout en 5.1, on a proposé une petite modification du libellé de façon à ce que ce soit beaucoup plus factuel que ce qui était proposé par la firme.

Enfin, il y avait une précaution d'emploi (lors de la réalisation d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale) précisant que chez les patients sous Lovenox, en cas de déformation de la colonne vertébrale, on avait un risque d'hématome. C'est apparu aux experts comme trop vague comme libellé. On propose : déformation de la colonne vertébrale en lien avec une pathologie dégénérative du type arthrose ou spondylarthrite.

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

Evaluateur de l'ANSM : En anesthésie, suite à un *worksharing paediatric* (un travail européen), on a des modifications pour le Norcuron.

Ensuite, nous avons le millepertuis. Le laboratoire a demandé les modifications de son RCP en rapport avec une monographie européenne de 2008. Indépendamment de cette monographie, on inclut en plus toutes les contre-indications que l'on a dans le thésaurus français.

Pour le Temesta, une variation avait été demandée par la pharmacovigilance.

▪ **Médicaments de prescription médicale facultative**

M. LIARD : Le premier dossier est la Bétadine sous différentes formes : alcoolique, dermique, scrub... A la suite de la révision du *Periodic Safety Update Report* (PSUR), il avait été mis en évidence un risque de brûlure chimique en cas de contact prolongé. Ainsi, on avait demandé de documenter ces événements qui ont été analysés. Cela concerne surtout le peropératoire quand il y a un contact prolongé entre la peau et les draps de la table d'opération. Nous sommes favorables à l'ajout de ces modifications dans les RCP des différentes formes de Bétadine pour prévenir un risque de brûlure chimique en cas de contact prolongé.

M. VITTECOQ : Est-ce que c'est cette histoire de brûlure avec l'arc électrique du bistouri ?

M. LIARD : Non. Cela avait déjà été acté avec l'arc électrique du bistouri pour la forme alcoolique. C'est déjà bien maîtrisé mais pour toutes les formes, quand il y a des coulures et un contact prolongé de la povidone iodée sur la peau avec une macération, dans un certain nombre de cas, il y a un risque d'irritations qui s'apparentent aux brûlures chimiques.

M. CLAUDE : C'est pareil avec la teinture d'iode.

M. LIARD : C'est probablement la présence d'iode qui provoque ces points. Par conséquent, on ajoute cela dans les RCP.

Le groupe PMF traite des produits qui sont de prescription médicale facultative. L'automédication que vous confondez souvent avec la PMF n'est qu'un sous-ensemble du groupe de prescription médicale facultative.

M. ARMENGAUD : Au bloc opératoire, il y avait une prescription médicale facultative ?

M. LIARD : Statutairement, tout produit qui n'est pas sur liste 1 ou liste 2 est de prescription médicale facultative.

M. VITTECOQ : A l'hôpital, vous avez des procédures. Par conséquent, on les suit.

M. LIARD : Le deuxième produit est le Dulcolax. C'est une demande de modification de l'information concernant des traces de sang qui peuvent être induites par le Dulcolax. En février 2012, un sursis à statuer avait été prononcé par cette commission approuvant le compte rendu du groupe PMF de l'époque. Nous avons demandé à la firme de documenter ces événements. Initialement, elle avait demandé cette modification mais sans dossier. Ceci a été examiné par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens. Nous en avons vu les comptes rendus. Il y a un lien probable entre l'utilisation de ce produit et la survenue de sang qui ne pose pas de vrais problèmes de santé. Toutefois, cela doit être signalé dans le RCP. Nous avons émis un avis favorable avec une petite modification de vocabulaire. La firme voulait employer le vocabulaire d'hématochésie. Rectorragie nous semblait plus approprié. C'est un terme plus usité en France.

Si l'on accepte cette modification de termes, nous sommes d'accord pour que la possible survenue de rectorragie induite par l'usage du Dulcolax soit ajoutée dans les RCP, en ajoutant cette phrase à la demande du groupe PMF : « En cas de persistance de rectorragie au-delà de la durée de traitement, un médecin doit être consulté. »

M. VITTECOQ : Hématochésie et rectorragie sont synonymes ?

M. LIARD : Il y a des nuances. L'hématochésie étant la présence de sang, rectorragie sous-entend éventuellement une certaine abondance. Cela nous avait semblé plus compréhensible à la fois par l'ensemble des praticiens et par les patients.

M. BAUMELOU : C'est un gros problème. Une des bases de la prescription médicale facultative est qu'il n'y ait pas de perte de chance. L'existence de sang dans les selles est une indication forte dans la population à faire un examen par coloscopie. Là, je suis gêné. C'est une notion qui remet en cause une possibilité de prescription médicale facultative car il peut y avoir une perte de chance. On ne sait jamais mesurer en prescription médicale facultative cette perte de chance. La perte de chance existe aussi du point de vue médical. Ce n'est parce que c'est de la PMF mais c'est parce qu'il y a du sang dans les selles. Cela justifie un recours à un avis médical.

Est-ce qu'il faut faire une information plus forte que celle qui est actuellement proposée par le groupe PMF ?

M. VITTECOQ : On prend du Dulcolax parce que l'on est constipé. On peut être constipé parce que l'on a une tumeur du rectum sans forcément le savoir. En automédication : « Je prends le Dulcolax. J'ai une tumeur du rectum et elle saigne. Je crois que c'est le Dulcolax qui me fait saigner parce qu'il est marqué sur le papier que cela peut faire saigner donc j'irai consulter plus tard. »

On risque de se retrouver devant une tumeur du rectum plus évoluée. En un sens, c'est vrai.

INAUDIBLE : On saigne aussi si l'on a des hémorroïdes.

M. BAUMELOU : C'est pour cela qu'un avis médical est justifié.

M. LIARD : C'est la raison pour laquelle on avait mis cette phrase : « En cas de persistance de rectorragie au-delà de la durée de traitement... ». La durée de traitement est de quelques jours. S'il y a un retard d'examen ou de diagnostic d'une semaine, cela ne semble pas...

M. VITTECOQ : Le piège est que la personne qui a la tumeur du rectum a peut-être une constipation opiniâtre. Elle pourrait en prendre plus que quelques jours.

M. LIARD : Le RCP actuel conseille une durée de traitement de dix jours maximum. On avait traité cela il y a quelques temps. Je ne pense pas qu'il soit devant le comptoir. Il faut que je vérifie ce point si c'est un produit de PMF ou si c'est un produit de médication officinale. Statutairement, ce n'est pas complètement la même chose.

M. BOUR : Si on fait cela pour ce laxatif, il faut le faire pour tous les autres. Je ne vois pas l'intérêt de mettre rectorragie dans les effets indésirables.

M. VITTECOQ : Pourquoi y a-t-il une rectorragie quand on utilise un laxatif ? Quel est le mécanisme ?

M. BOUR : Du laxatif irritant surtout et en usage prolongé.

M. VITTECOQ : Voilà quelqu'un qui va nous aider dans le débat. On reprend. Nous étions sur le dossier du Dulcolax : un vieux produit utilisé dans la constipation et donc en automédication... en PMF...

M. LIARD : Non, il est de prescription médicale facultative. Il n'est pas forcément en automédication. Maintenant, il faut vérifier ce point.

M. VITTECOQ : Le laboratoire souhaite faire introduire le risque d'hématochésie qui est presque synonyme de rectorragie.

M. DE KORWIN : Ce sont des selles sanglantes.

M. VITTECOQ : Certains, dont M. BAUMELOU, font ressortir : « Oui mais cela pose problème en ce qui concerne le statut de PMF. » Effectivement, on peut avoir quelqu'un qui a une tumeur digestive, qui a une constipation opiniâtre, qui prend du Dulcolax et puis qui a finalement des selles sanglantes. Il dit : « C'est normal puisque c'est marqué sur le papier. »

Par conséquent, il y a une perte de chance parce qu'il y a un retard au diagnostic d'une tumeur qui sera plus évoluée.

M. DE KORWIN : C'est très logique. Les rectorragies peuvent être des mécanismes tout à fait variables. Cela peut être seulement des saignements hémorroïdaires parce que l'on évacue brutalement une selle un peu dure et que cela provoque un saignement ou une irritation au niveau d'une anite. Cela peut être une tumeur. Lorsque ce sont des laxatifs, en l'occurrence, stimulants, cela peut aussi provoquer des microlésions ou des érosions au niveau de la muqueuse. Tout cela peut faire saigner.

M. VITTECOQ : La question que l'on avait et ce que disait M. BLOUR est : est-ce qu'il y a une spécificité ? Est-ce que le Dulcolax fait plus que les autres ou ce sont tous les laxatifs ?

M. DE KORWIN : Il est plus agressif. En toute logique, il peut plus provoquer cela. Toutefois, cela peut se retrouver avec tous les laxatifs.

M. DE KORWIN : En particulier, tout ce qui est séné. Ce que l'on appelle les laxatifs de stimulation. Ce ne sont ni les osmotiques ni les laxatifs de lest. Ce sont ceux qui stimulent qui peuvent donner un effet de tachyphylaxie et à terme il y a même une pathologie en rapport : la mélanodermie, la mélanose colique et après, la diminution de la motricité colique. Il y a tout un ensemble de phénomènes dans la maladie des laxatifs. Cela peut s'accompagner de rectorragie également.

M. BLOUR : Une des solutions est de ne pas le lister dans la liste des effets indésirables.

M. OUSTRIN : Il faut dire tout simplement : « en cas de... ».

M. DE KORWIN : Je ne pense pas que ce soit un effet secondaire important spécifique dans le contexte d'une pathologie qu'est la constipation où l'on peut avoir de multiples raisons d'avoir des rectorragies, y compris dans les constipations aiguës, ce qui peut être aussi le cas, d'ailleurs. C'est souvent utilisé dans les phénomènes de constipations aiguës qui peuvent éventuellement être révélatrices d'un obstacle tumoral.

Evaluateur de l'ANSM : Dans la rubrique mise en garde spéciale et précautions d'emploi, il est écrit : en cas de persistance de rectorragie au-delà de la durée du traitement, le médecin doit être consulté. Cela rejoint ce que disait M. BLOUR.

M. LIARD : Ce n'est pas ce que l'on a demandé à ajouter. Je précise que ce médicament n'est pas devant le comptoir. Il est de PMF parce qu'il n'est pas listé mais il est dans la zone grise, c'est-à-dire non devant le comptoir et pas sur prescription. C'est sa situation actuellement. On a le RCP avec un traitement qui est limité à 10 jours. On a demandé l'ajout de cette phrase : en cas de persistance au-delà de la durée de traitement, il faut consulter un médecin. Elle nous semble apporter suffisamment de garantie pour éviter une confusion entre du sang qui serait lié à une tumeur et du sang qui est lié à l'effet direct du médicament.

M. DE KORWIN : Dans cette situation précise, il est évident qu'une rectorragie doit faire consulter. J'avais peut-être mal compris la question. On ne peut pas considérer que la rectorragie est un phénomène normal. C'est toujours un signe d'alarme, a fortiori avec le Dulcolax qui est souvent utilisé dans les constipations aiguës voire récentes qui sont en fait révélatrices d'un obstacle. Vous avez tout à fait raison.

M. LIARD : La question subsidiaire est : quel terme maintient-on ? Est-ce que l'on avait déjà acté le fait que l'on préférerait rectorragie à hématochésie ?

M. DE KORWIN : La rectorragie est connue. L'hématochésie n'est pas connue de la population générale.

M. LIARD : C'est ce qui nous avait fait plutôt choisir ce terme-là. On peut effectivement modifier, dire que dans tous les cas, il faut consulter s'il y a la survenue de sang dans les selles ou dire simplement : « au-delà de la durée de traitement », étant attendu que s'il y a un effet secondaire qui est lié au traitement, ce n'est pas nécessairement...

M. DE KORWIN : Concernant la sémantique, l'hématochésie, ce sont des selles sanglantes. Cela sous-entend l'idée qu'il y a quelque chose qui saigne dans le tube digestif qui se mélange aux selles. La rectorragie peut survenir en dehors ou au décours des selles, très souvent dans cette situation de pathologie anale ou rectale basse (hémorroïdes). Toutefois, quand on parle en gastroentérologie de rectorragie, on sous-entend : émission de sang par l'anus (rouge) avec ou sans selles. C'est un terme générique.

M. BOUR : Le problème n'est pas dans le RCP mais dans la notice. La terminologie que vous venez d'employer devrait rentrer dans la notice : émission de sang rouge par l'anus avec ou sans selles. L'intérêt, c'est la notice.

M. DE KORWIN : Dans la notice, on pourrait mettre l'émission de sang rouge par l'anus. Ce qui sous-entend avec ou sans selles, c'est la présence de sang. On pourrait mettre la présence de sang dans les selles, y compris sur le papier. Les patients en général s'inquiètent. Ils ne regardent pas leurs selles mais ils regardent le papier.

M. VITTECOQ : Finalement, est-ce que c'est en cas de persistance que cela pose problème ou en cas de survenue ?

M. DE KORWIN : C'est en cas de survenue. C'est très important.

M. VITTECOQ : Par conséquent, il faut supprimer le mot persistance. En fait, c'est survenue. Je crois que l'on est tous d'accord.

M. LIARD : Pour l'Econazole, c'est pareil. C'est une demande de modification de l'information concernant les différentes formes d'Econazole 1 % suite au rapport du PSUR *worksharing* également. A cette occasion, notre demande à la firme consiste en une harmonisation par rapport à toutes les autres formes d'Econazole. On avait modifié les indications il y a quelque temps. Auparavant, toutes les indications étaient dans toutes les formes alors qu'il y a les indications qui existent pour certaines formes. Par conséquent, on a réharmonisé cela en mettant à chaque forme les indications pour lesquelles cette forme-là est préconisée. On vous propose un avis favorable.

L'hexétidine est une solution pour bain de bouche. C'est une demande de libre accès (de passage devant le comptoir). Le produit est déjà dans la liste des médicaments de médication officinale. L'indication est présente dans l'avis aux fabricants. Nous vous proposons un avis favorable.

Pour Papclair 5 % (peroxyde de benzoyl), il s'agit également d'une demande de libre accès. Nous avons émis en juin 2011 un sursis à statuer pour des raisons technico-réglementaires. La forme soumise n'était pas convenable. Il ne tenait pas véritablement compte du test de lecture. Le laboratoire a répondu. Maintenant, tout est rentré dans l'ordre. Nous vous proposons un avis favorable.

Le Spasmag, c'est – comme il nous est arrivé quelquefois quelques divergences d'opinion sur ces points – du magnésium associé à une levure classique (saccharomyces). La firme (le laboratoire Grimberg) nous demande le passage devant le comptoir (une mise en libre accès) de cette forme. Le magnésium existe déjà devant le comptoir. Cela ne nous pose pas de problèmes. Ceci est déjà dans l'avis aux fabricants. Par conséquent, concernant le magnésium, il n'y a pas de problèmes. Par contre, il y a deux principes actifs dans ce produit-là. En novembre 2010, nous avons prononcé une mesure d'instruction. L'association des principes actifs n'est pour l'instant pas référencée dans les médicaments acceptés en libre accès. Nous avons demandé un rapport justifiant l'association des principes actifs et également un rapport de pharmacovigilance sur ces points-là.

La firme nous a répondu que finalement, elle ne revendiquait aucun accès pour la présence de levure comme principe actif (aucun effet, pas d'importance). Ainsi, il fallait examiner cela comme s'il n'y en avait pas sauf que c'est référencé dans les principes actifs. Pour nous, c'est marqué comme principe actif et non comme excipient. Elle nous a dit : « Finalement, cela n'a pas d'importance. Examinez cela comme s'il n'y avait pas de levure. On ne demande rien pour les levures. » Cela ne nous a pas semblé totalement satisfaisant comme réponse. On a continué à revendiquer une justification de la présence de levure comme principe actif. En mars 2012, le laboratoire nous a donné un rapport en positionnant à nouveau la levure comme principe actif. Elle l'a justifiée par l'apport en vitamine B dans ces produits-là.

Nous avons examiné cela. Le magnésium associé à la vitamine B6 est déjà référencé. Il nous a finalement semblé assez difficile de ne pas accepter cela devant le comptoir. Nous vous proposons *in fine* un avis favorable pour mettre devant le comptoir le Spasmag. Je ne pense pas que ce soit un très gros problème de santé publique.

M. TRINH-DUC : Je voulais revenir au Dulcolax. Avec le fait que ce soit probablement un effet de classe, est-ce que la remarque sur les hémorragies, les rectorragies ou l'hématochésie (la présence de sang dans les selles) doit être reportée sur tous les autres médicaments de la classe ? Je sais bien que c'est compliqué mais si on le fait apparaître pour celui-là, il n'y a pas de raison qu'on ne le fasse pas pour les autres.

M. VITTECOQ : On ne peut qu'être d'accord.

M. BOUR : Il y a une fiche de bon usage qui a été rédigée par l'ANSM. Ce serait peut-être bien de la modifier en mettant cet élément dedans.

M. DE KORWIN : Le groupe gastroentérologie peut s'en saisir.

M. VITTECOQ : Pour le moment, il faut que cela apparaisse dans les notices.

Pour Spasmag, si on avait un avis favorable, cela classerait le dossier définitivement.

M. DE KORWIN : Ce n'est pas très satisfaisant. Par analogie, la présence de cette levure (*Saccharomyces cerevisiae*), le seul intérêt que j'y vois ce sont les Anticorps anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA) utilisés dans le diagnostic des maladies de Crohn. Autrement, comme efficacité par rapport à l'indication, on ne voit pas trop à quoi cela peut bien servir ; éventuellement, à régulariser le transit mais là, ce n'est pas le cas.

Ce sont des anticorps qui sont des marqueurs de la maladie de Crohn. Dans 50-60 % des cas, on a ce que l'on appelle les ASCA.

M. BOUR : Cela peut donner des septicémies aussi.

M. DE KORWIN : Oui mais là, ils n'ont absolument pas argumenté sur la dose. On sait que l'efficacité des probiotiques dépend aussi de la quantité que l'on met dans la gélule. Apparemment, ce n'est pas nocif.

M. VITTECOQ : Donc, il n'y a pas d'oppositions ?

M. LIARD : Le dernier produit est le Sterillium (antiseptique). C'est une demande de modification de l'information sur certains points qui sont exposés dans les pages 947 et 948. Nous proposons un avis favorable à ces modifications.

M. GARDETTE : Juste un petit commentaire M. LIARD, le groupe et l'activité PMF continuent, y compris dans la nouvelle configuration. Il y aura un groupe PMF qui prendra la suite du groupe existant.

Evaluateur de l'ANSM : Sous réserve de l'avis favorable du conseil d'administration.

M. LIARD : Effectivement, s'il y a acceptation. J'ai bien compris dans les informations qui nous ont été délivrées qu'il y aura un groupe PMF mais dont les activités sont cette fois transversales. Il n'y a plus de cellule interne PMF. Il y a un groupe transversal PMF qui va s'occuper de ce que lui soumettront éventuellement les autres groupes. En termes de formulation, c'est encore une fois une confusion entre PMF et automédication. Dès que ce groupe ne sera plus PMF, il devra changer de nom. Ce sera groupe automédication puisqu'il ne devrait traiter logiquement que ce qui va lui être soumis par les autres groupes.

Sur l'aspect automédication, ces choses-là ne sont pas excessivement claires. Cette formule aussi suppose que ne sera soumis à ce groupe que ce que les autres groupes jugent utile de lui soumettre. Il y a un préfiltre. Nous avons un très bon exemple avec ce que l'on n'a pas traité aujourd'hui (le Cystidose). On aura l'occasion d'en reparler.

Nous avons ici l'exemple de quelque chose initialement traitée par le groupe PMF qui a demandé l'avis du groupe infectiologie. Le groupe infectiologie a répondu directement ici en disant qu'a priori, il n'était pas très favorable. On peut tout à fait le comprendre. Ceci supposerait que cet avis éventuellement négatif du groupe infectiologie ne serait même pas soumis au groupe PMF. Par conséquent, le groupe PMF futur ne discutera que de ce que l'on voudra bien lui soumettre et non pas des aspects généraux stratégiques de ce point-là. C'est une des raisons pour laquelle je n'ai pas postulé et ne serai présent ni dans les futures commissions ni dans le groupe PMF.

M. BAUMELOU : Sur à peu près tous les marchés européens, l'automédication et la prescription médicale facultative représentent entre 10 et 30 % de la consommation pharmaceutique. Le fait qu'il n'y ait pas une politique générale de la prescription médicale facultative dans notre agence est incompréhensible. En particulier, l'existence d'un groupe transversal qui n'apparaît même pas dans l'organigramme ne peut pas signifier qu'il y aura une réelle politique de l'automédication. Le fait que sur les rectorragies, notre collègue M. DE KORWIN, très aimablement, dit : « Je vais prendre le dossier pour modifier la fiche sur les... » montre bien que tout ce qui sera prescription médicale facultative va tomber dans le domaine des spécialités. Or, il y a une réelle réflexion propre sur l'usage en automédication. Je ne fais pas de zone grise, PMF, devant le comptoir... Il y a une réelle réflexion nécessaire pour les citoyens. On l'admet ou on ne l'admet pas mais il y a une carence majeure dans notre système qui ne se retrouve dans aucun autre pays européen.

M. DE KORWIN : Je voudrais préciser que je suis pour le groupe PMF même si l'on peut s'autosaisir.

M. LIARD : J'ai bien compris qu'en l'occurrence, ce dont le groupe allait se saisir, c'était l'éventuelle généralisation à l'ensemble de cet avis-là. Effectivement, il n'y a pas de polémique sur ce point. Je suis évidemment tout à fait d'accord avec M. BAUMELOU sur ce point. Ce qui se dessine et l'absence d'une politique concernant l'automédication dans ce pays et que l'on ne retrouve pas ici au sein de l'ANSM est

extrêmement préjudiciable. Elle est préjudiciable à notre pays et le mettra très largement à la traîne concernant ce point qui est à une très large utilisation en Europe et en France en particulier.

M. GARDETTE : L'absence de cellule ou d'unité PMF ne veut pas dire qu'il n'y a pas de politique de PMF. Elle sera traitée sur un réseau différent, beaucoup plus large que ce qu'il était jusqu'à présent. La cellule PMF, c'était deux ou trois évaluateurs. On va pouvoir s'appuyer, pour mettre en place cette politique, sur l'ensemble des collaborateurs de l'agence. C'est un des éléments qu'il faut que l'on ait en tête. Il n'y a pas d'abandon de la politique de PMF en France. Il y a simplement une redéfinition des acteurs qui vont contribuer à cette activité.

M. VITTECOQ : Comment cela se passe dans les autres pays ? Par exemple pour l'Angleterre, comment est gérée l'évaluation de la PMF ?

M. BAUMELOU : A ma connaissance, *grosso modo*, la consommation pharmaceutique doit représenter à peu près 30 % en volume en Grande-Bretagne.

M. VITTECOQ : Dans la décision, comment ils le gèrent ?

M. BAUMELOU : La décision est prise par les instances habituelles. Pour l'avoir rencontré à plusieurs reprises, il y a une personne pivot qui définit une politique et qui appartient à l'agence d'évaluation anglaise. A mon avis, il y a un département prescription médicale facultative au *National Institute for health and Clinical Excellence (NICE)*. Il y a une ossature considérable qui transparait parfaitement dans toutes les réunions internationales. La France est absente. J'y suis pour quelque chose. Je pourrais le défendre mieux probablement. La France est absente face à la Grande-Bretagne. Il y a une réflexion sur : de quoi notre population a-t-elle besoin en plus ou en moins. Tout à l'heure, on a vu les rectorragies. C'était très intéressant comme discussion. Toutefois, il y a une réflexion importante à avoir.

▪ Médicaments en oncologie et hématologie

M. ALBIN : Le groupe de travail a vu une demande du laboratoire Pfizer. C'est une simple demande de modification de l'information concernant l'Adriblastine nouvelle forme 200 mg / 100 ml avec une harmonisation par rapport aux autres doxorubicines.

▪ Médicaments de diagnostic et radiopharmaceutiques

M. OUSTRIN : L'Iohexagireg de Dextreg est de l'iohexol. C'est un générique d'Omnipaque. Nous vous proposons une mesure d'instruction parce que le RCP qui nous a été proposé n'est pas du tout conforme à celui qui a été arrêté lors de nos réunions d'harmonisation de tous les RCP de produits iodés. D'autre part, la posologie qui est proposée dans le RCP n'est pas du tout conforme à celle d'Omnipaque. Ce n'est pas admissible pour un générique.

Pour l'iodure de sodium, il s'agit d'un changement de fournisseur de substance active qui était autrefois MSD (Canada) et qui va être partagé entre Pretoria (Afrique du Sud) et Fleurus (Belgique). Ce sont des fournisseurs d'iodure de sodium que nous connaissons déjà bien. Par conséquent, cela ne pose aucun problème.

Pour le Ceretec, c'est un changement de site, en particulier du site de stérilisation du produit fini.

Pour l'étain stanneux de chez Mediam, il s'agit là aussi d'un changement de fournisseur de substances actives (étain et médronate de sodium) qui étaient fournies l'une par une firme aux USA (le médronate) et pour le fluorure stanneux, en UK. C'est dorénavant Eras labo, près de Grenoble, qui va fournir les deux principes actifs. Là aussi, c'est une firme que nous connaissons bien et qui ne pose aucun problème.

Pour le Gluscan, il s'agit d'un ajout de site de production. C'est un fludésoxyglucose. Toujours le même problème de rayons de livraison pour un produit avec une période très courte. Ainsi, on multiplie les sites de production. Là, le site de production est bien vérifié. Les transferts de technologie ont été faits dans de bonnes conditions. Par conséquent, nous vous proposons, là aussi, un avis favorable.

Le SteriPETTM est aussi un fludésoxyglucose. Il s'agit d'une modification du procédé de fabrication relativement minime et sans problème.

Pour Hexvix, le mode de reconstitution du produit fini dans les services est légèrement modifié et va dans le sens de moindre source d'erreurs.

Pour Myoview, c'est la méthode de dosage de l'étain et d'identification de la substance active par infrarouge qui est introduit dans la technique.

Ensuite, il y a des modifications d'AMM sur le plan thérapeutique.

Pour l'Artirem de chez Guerbet, c'est une modification du RCP pour le mettre en accord avec le CORE RCP.

Pour le Technescan DMSA de Covidien, le RCP est totalement à revoir parce qu'il ne correspond pas du tout à ce qui se fait en pratique clinique. En plus, il y a des erreurs dans le tableau d'activités que nous n'avons pas pu laisser passer. Là, nous vous proposons une mesure d'instructions.

Ensuite, il y a des procédures de reconnaissance mutuelle:

Pour le Neurolite. C'est une modification du RCP qui fait suite au PSUR.

Pour Optiject, c'est une mise au format de l'information du patient. Là, il y a une petite erreur dans le tableau de l'Ordre du jour. Ce n'est pas une mesure d'instruction que nous vous proposons. C'est un avis favorable.

Pour le Gadovist, il n'y a aucun problème. C'est aussi une mise au format.

Ensuite, il y a Sonovue. C'est une modification de fabrication qui a été acceptée sur le plan d'une procédure centralisée pour lequel l'ANSM était rapporteur. Nous vous proposons un avis favorable.

M. VITTECOQ : Que devient – on parlait du futur – l'activité des produits de diagnostic? Comment elle apparaît dans l'organigramme ?

M. OUSTRIN : Vous avez un voisin qui va pouvoir répondre.

M. VITTECOQ : C'est pour savoir si cela vous satisfait aussi.

M. OUSTRIN : Je crois que oui.

M. GARDETTE : L'activité radiopharmaceutique et diagnostic reste une entité qui est intégrée à la direction produits oncologie – hématologie.

M. OUSTRIN : C'est assez logique puisque la plupart des produits que nous voyons passer (peut-être pas pour le diagnostic mais surtout pour la radiopharmaceutique) intéressent l'oncologie en premier chef.

M. VITTECOQ : Il y a la neurologie.

M. OUSTRIN : Oui mais ce sont très souvent des produits qui sont utilisés en oncologie en majorité (pas la totalité) sauf pour les problèmes métaboliques. Là, c'est tout autre chose.

M. GARDETTE : On donne des structures qui ont l'air extrêmement rigides et définies. Il faut savoir quand même qu'un des objectifs de la réorganisation est d'assurer la fluidité des avis entre les différentes directions. M. OUSTRIN signalait l'intérêt de ces produits dans d'autres pathologies que l'oncologie. Il est évident que cette ouverture et cet éventail vont rester d'actualité dans la nouvelle structure.

M. OUSTRIN : Il faudra, bien sûr qu'ils viennent des autres structures vers nous.

M. CLAUDE : On nous a rapporté très brièvement des problèmes ayant trait aux sites de fabrication. Est-ce que l'on est vraiment compétent au niveau de cette commission pour juger de l'opportunité du passage de Grenoble à Montpellier ? Je dis un exemple comme ça... Est-ce que l'on ne peut pas faire confiance au groupe diagnostic et radiopharmaceutique sans que cela passe en plénière ?

Evaluateur de l'ANSM : Ce qu'il y a de clair, c'est qu'aujourd'hui dans la réglementation, c'est l'avis de la commission d'AMM qui compte. Par conséquent, nous sommes obligés de présenter à la commission d'AMM ces demandes. A l'avenir, ce qui est prévu dans les futures instances, c'est que ne passeront dans les futurs groupes de travail et commissions que des dossiers qui nécessitent l'avis de l'expert.

Par exemple, si l'ANSM a en évaluation interne toutes les compétences nécessaires, elle ne sera pas obligée de faire appel à un groupe de travail ou à une commission. Si l'ANSM considère qu'elle a besoin de l'avis d'un groupe de travail complémentaire, elle le fera sans obligatoirement faire ensuite appel à une commission. Les dossiers seront choisis par les directeurs en fonction de l'importance et du réel besoin du recours à l'expertise plutôt que, comme aujourd'hui, des recours systématiques pour quelquefois des demandes qui sont plus administratives. Là, je ne parle pas des demandes de variation pharmaceutique. On vous a déjà présenté par exemple des suppressions d'indications liées à des brevets pour des génériques.

M. CLAUDE : C'est autre chose. C'est beaucoup plus embêtant.

Evaluateur de l'ANSM : En fait, il n'y a pas d'avis d'expertise à avoir là-dessus. C'est de la réglementation. C'est typiquement le type de dossier qui ne devrait plus passer dans les commissions ou les groupes de travail.

Evaluateur de l'ANSM : Stamicis est un produit d'IBA CIS Bio. C'était un renouvellement quinquennal. Nous proposons un avis favorable avec un renouvellement illimité.

Pour Teckcis (générateur), encore d'IBA CIS Bio, ils ont donné des données complémentaires sur leur stabilité donc avis favorable.

Le dernier produit est une procédure centralisée : Quadramet. Ils ont fait des petits changements au niveau des spécifications de la matière première qu'ils ont un peu élargies, avec un avis favorable.

▪ **Médicaments génériques, homéopathiques et à base de plantes**

M. VITTECOQ : Pour les médicaments génériques, y a-t-il des commentaires ?

On considère qu'ils sont approuvés.

Evaluateur de l'ANSM : Pour les génériques, il faut que M. CLAUDE sorte de la salle. M. VINCENT et M. JACQUOT sont sortis. M. TILLEMENT est absent.

M. GARDETTE : L'activité homéopathie – plantes est rattachée à la direction génériques. Tout ce qui est secteur AMM homéopathie et plantes sera traité dans cette direction-là.

M. SAWAYA est chef de pôle pharmaceutique à la direction de l'évaluation. Il va s'occuper en transversal des activités pharmaceutiques.

M. DIQUET : La logique de rattachement de l'homéopathie aux génériques est-elle administrative, fonctionnelle ou thérapeutique ?

M. GARDETTE : Elle est fonctionnelle. C'est une activité pour laquelle la part du pharmaceutique est importante. Par conséquent, on l'a rattachée à une direction dans laquelle la part pharmaceutique est prédominante. Il n'y a pas de logique thérapeutique.

M. CLAUDE : Cela ne motivera pas des experts à être candidats à ce groupe de travail.

M. GARDETTE : Il y a toujours un groupe homéopathie – plantes qui se réunira si le conseil d'administration donne son accord.

M. VITTECOQ : Sur méthotrexate, si tout le monde est d'accord, on l'approuve.

L'ensemble des dossiers qui étaient à l'ordre du jour sont approuvés à l'unanimité des membres présents.

La séance se termine à 11 heures et 17 minutes.

MEMBRES PRESENTS

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président:

M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES	MEMBRES SUPPLEANTS
	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jean-François BERGMANN	
	M. Jean Dominique DE KORWIN
M. Michel BIOUS	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Bernard DIQUET	
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. Christian JACQUOT	
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
M. Michel LIEVRE	
M. Jean OUSTRIN	
M. Jean-Louis PRUGNAUD	
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
REPRESENTANTS DES ACADEMIES	
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN
M. Jean Paul GIROUD	
MEMBRES DE DROIT	
M. Jean GARDETTE	
PRESIDENTS DE COMMISSIONS	
Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN	
INVITEES HAUTE AUTORITE DE SANTE	
Le représentant de la Haute Autorité de Santé	