



Commission d'AMM N°505

Jeudi 15 septembre 2011

La séance est ouverte à 9 heures 07.

Monsieur VITTECOQ :

Bonjour à tous. Je vous remercie pour votre présence. Monsieur Maraninchi vient à l'instant de m'informer qu'il aura un peu de retard pour cette réunion. Le Directeur général nous demande cependant de commencer cette Commission sans l'attendre, afin de ne pas prendre de retard dans le traitement de notre ordre du jour. Abordons tout d'abord la question des conflits d'intérêts pour cette séance.

Evaluateur de l'Afssaps

Effectivement, comme pour chacune de nos réunions, les conflits d'intérêts sont disponibles sur table. Je projette par ailleurs sur écran le résumé des conflits d'intérêts de ce jour. Dans ce cadre, je me permets de rappeler aux personnes concernées qu'elles doivent sortir de la salle au moment venu.

Monsieur BERGMANN

À ce sujet, je vous rappelle que nous avons demandé depuis quelques années quelles étaient les définitions des conflits d'intérêts mineurs et majeurs, directs et indirects, de niveau 1 et de niveau 2. Ces éléments ne nous ont pas été communiqués, ainsi, je réitère ma demande.

Monsieur VITTECOQ

Nous pourrions traiter ce point lors de la tenue de la prochaine Commission d'AMM. Nous transmettons donc votre demande à la Direction générale.

1. APPROBATION DU PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION DE LA COMMISSION N°504 DU 21 JUILLET 2011

Monsieur VITTECOQ

À moins que vous n'ayez des commentaires à faire concernant le document, le procès-verbal de la Commission du 21 juillet 2011 est considéré comme approuvé.

2. RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINÉS LORS DES RÉUNIONS DU CHMP

- Point de suivi des dossiers de réévaluation du bénéfice/risque – arbitrage européen

Monsieur LECHAT

Je vais donc maintenant vous présenter la situation actuelle concernant les arbitrages en cours conduits par le CHMP, ainsi que les derniers dossiers issus du CHMP du mois de juillet 2011.

Nous avons donc un certain nombre d'arbitrages en cours. Dans ce contexte, il nous a paru intéressant de vous présenter ce jour un bilan relatif à l'ensemble des arbitrages, car il n'est pas aisé de les suivre tous, encore moins d'avoir une idée claire de chacun d'entre eux. Ainsi, je vais vous détailler les différents dossiers.

- Pioglitazone

Monsieur LECHAT

Concernant ce premier dossier, la Pioglitazone, il s'agit d'une AMM centralisée datant d'octobre 2000 en Europe. Ce médicament a fait l'objet d'une alerte de la part de la FDA au début de cette année 2011 concernant un risque de cancer de la vessie à la suite de l'analyse intermédiaire de l'étude californienne KPNC. Suite à cet avis de la FDA, nous avons constaté une augmentation des signaux de pharmacovigilance en France. Ce faisant, notre pays a stimulé le CHMP afin de revoir le bénéfice/risque de ce produit. Cette instance a décidé d'analyser le bénéfice/risque de la Pioglitazone en mars 2011, l'Irlande étant le pays rapporteur.

Simultanément, nous avons lancé en France l'étude de la CNAM, laquelle a été présentée au CHMP au mois de juin dernier. Nous avons posé un certain nombre de questions à la Caisse : les réponses ont été présentées en juillet. Le vote du CHMP a été en faveur du maintien du produit sur le marché, avec un rappel dans le RCP relatif aux précautions à prendre à l'adresse des patients présentant un facteur de risque de cancer de la vessie. Le CHMP propose donc que la Pioglitazone soit maintenue sur le marché.

Fin août 2011, la Commission européenne a émis une proposition de décision pour ce dossier, comme à l'accoutumée. Comme vous le savez, la Commission européenne décide sur proposition du CHMP. Le 8 septembre dernier, la France a demandé à la Commission européenne la réunion du *Standing Committee*, afin que la France puisse présenter ses arguments aux États membres de l'Union. En effet, la France est contre cet avis de maintien du médicament sur le marché, en étant favorable à la suspension de la Pioglitazone. Concernant ce dossier, le *Standing Committee* se tiendra au demeurant le 4 octobre prochain : j'irai alors défendre avec Evelyne la position française.

Monsieur VITTECOQ

Pouvez-vous nous rappeler le fonctionnement du *Standing Committee* ?

Monsieur LECHAT

Bien sûr : le *Standing Committee* pourrait être présenté comme l'équivalent du CHMP au niveau de la Commission européenne ; chaque pays dispose d'un représentant au sein de cette institution ; les votes se

tiennent en proportion du poids des pays, selon leur population au sein de l'Europe. Ce faisant, la France a désormais une voix plus importante que le Luxembourg par exemple, comparable à celle de l'Allemagne, de l'Italie et d'autres grands pays. Le *Standing Committee* est en réalité une cour d'appel : sa réunion se tient lorsqu'un pays conteste la proposition de la Commission européenne sur l'avis du CHMP. La convocation de cette instance est cependant assez rare. Elle ne se réunit qu'une ou deux fois par an ; cela a été le cas concernant Nimésulide et Orphacol, je reviendrai sur ces deux produits plus avant.

Les discussions se tenant au sein du *Standing Committee* ne sont pas d'ordre scientifique. Chaque pays rappelle ses positions au sein de cette instance, puis un vote se tient, sur proposition de la Commission européenne. Pour ce qui concerne le Pioglitazone, la Commission européenne propose de maintenir ce produit sur le marché, en tenant compte des modifications du RCP. Une majorité qualifiée de 250 voix est nécessaire pour que le vote soit considéré par la Commission européenne, allant dans son sens ou non. Dans le cas où la majorité qualifiée n'est pas obtenue, la Commission européenne conserve son pouvoir de décision, indépendamment du vote du *Standing Committee*.

Cette instance est donc le lieu où un pays de l'Europe manifeste son désaccord avec la Commission européenne.

Monsieur THERY

Qui vote au sein du *Standing Committee* ? S'agit-il de parlementaires ou des professionnels de santé ? Autrement dit, quelles sont les compétences techniques des membres de cette institution ?

Monsieur LECHAT

Le Directeur général de chaque agence est le représentant des pays membres au *Standing Committee*. Ce faisant, Monsieur Maraninchi est le représentant français : il désigne la personne de son choix pour siéger et voter. Concernant le dossier du Pioglitazone, le Directeur général m'a désigné avec Evelyne pour le représenter. Pour autant, les discussions se tenant ne sont pas d'ordre scientifique. Nous n'entrons pas dans le détail des dossiers : dans les faits, le débat scientifique ne se tient pas à nouveau. Une position de santé publique est donnée par les représentants, sans revenir sur l'argumentaire précis.

Monsieur THERY

De combien de voix dispose la France ?

Monsieur LECHAT

Il me semble que la France dispose de 15 voix, l'Allemagne du même nombre. En tout état de cause, les 27 pays membres de l'Union votent : le nombre de voix de chacun dépend du poids de la population au sein de l'Europe.

La prochaine réunion du *Standing Committee* aura donc lieu le 4 octobre 2011 : le débat reviendra alors en France puisque nous avons suspendu l'autorisation pour ce médicament en France. Une décision devra donc être prise. En application du droit européen, nous devons lever la suspension et revoir les conditions de prescription et délivrance, points où nous disposons en effet d'une marge de manœuvre.

- Buflomédil

Monsieur LECHAT

Lors de la Commission d'AMM s'étant tenue en début d'année 2011, nous avons pris la décision de suspendre l'autorisation de mise sur le marché du Buflomédil devant la persistance des complications cardiaques et neurologiques. En outre, ce médicament présente une efficacité modeste dans l'artérite des membres inférieurs comme vous en vous souvenez : si ce produit améliore la distance de marche, mais ne modifie pas la morbi-mortalité. Le produit a donc été suspendu en France. Nous avons lancé un arbitrage européen dans le cadre de l'article 107. Deux types d'arbitrage sont en effet possibles : les articles 107 et 31. Le premier concerne un signal de pharmacovigilance, soit un signal de risque. Tel était le cas en l'espèce. La procédure a donc été lancée et le CHMP a voté en mai 2011 en faveur de la suspension du médicament, par 23 voix sur 29. Nous avons donc été suivis dans notre décision.

Nous nous retrouvons cependant ici dans une situation originale puisque pour la première fois, la Commission européenne a émis un avis contraire au CHMP. En effet, selon les textes, il est possible de retirer un produit pour un bénéfice/risque défavorable dans des conditions normales d'utilisation : or ici la majeure partie du dossier repose sur des intoxications volontaires, ainsi, ce dossier ne s'inscrit pas dans des conditions normales d'utilisation. La situation est donc identique à celle que nous avons connue pour le Di-Antalvic : l'argument des Anglais avait alors été de dire que des cas d'intoxication dans des conditions normales d'utilisation avaient été observés en Angleterre et en Suède, avec des surdosages non volontaires, ce que nous contestions. Nous faisons donc ici face à un nouveau dossier présentant un argumentaire identique et la même problématique : le dossier du Buflomédil doit donc être représenté à la Commission européenne afin de bien montrer que des cas de surdosages dans des conditions normales d'utilisation sont caractérisés.

Dans les faits, nous avons observé une absence d'adaptation de la dose, en cas d'insuffisance rénale chez le sujet âgé, puisque cette population est en effet principalement concernée. Le dossier ne présentait peut-être pas ce point avec évidence ; les cas sont en effet peu nombreux et certaines données sont mal distinguées. Le dossier va donc être corrigé et présenté à nouveau. La firme allemande commercialisant le produit a défendu le Buflomédil : elle a effectué une présentation orale en CHMP.

Le rapport sera présenté à nouveau au CHMP du mois d'octobre, en analysant les dernières réponses suite aux questions que nous avons posées à la firme. Nous devons remettre le nouveau rapport le 5 octobre. Un second débat se tiendra donc lors du CHMP.

À ce sujet, nous avons émis une remarque : en application de la nouvelle directive de pharmacovigilance, ce débat n'aura pas lieu ; en effet, ce texte dispose qu'un produit peut être retiré en cas de mauvais usage. Ainsi, nous nous inscrivons bien dans l'esprit de la loi à venir, pour autant, la Commission européenne refuse de l'appliquer, ce qui est tout même très surprenant.

- Pholcodine

Monsieur LECHAT

Fin 2010, nous avons porté le débat lors du *Pharmacovigilance Working Party* sur les liens entre accidents allergiques aux curares et prise antérieure de médicaments à base de Pholcodine, étant donc prescrit en tant qu'antitussif. Ce débat a été lancé suite aux publications d'une équipe norvégienne ayant conduit au retrait des produits à base de Pholcodine dans leur pays : ce faisant, cette équipe a observé une réduction

voire une disparition des accidents allergiques aux curares. Une observation similaire avait été faite en Suède quelques années plus tôt.

Ainsi, sur la base de ces données épidémiologiques, un débat s'est tenu en France : fin janvier 2011, nous avons lancé un arbitrage, dans le cadre de l'article 31. Lors de la Commission AMM du 25 mars de cette année, nous avons décidé de lister à nouveau les produits à base de Pholcodine, de PMF (prescriptions médicales facultatives) en PMO (prescriptions médicales obligatoires), afin de réduire l'exposition à la Pholcodine et de bénéficier d'une meilleure traçabilité de la prescription. En effet, en cas d'accident aux curares, il est difficile de déterminer si le patient a pris de la Pholcodine, puisque ce médicament n'est pas prescrit. Ainsi, si tel est le cas, nous pourrions désormais mieux tracer ce produit.

Cette mesure est donc effective depuis le mois d'avril 2011.

La procédure d'arbitrage s'est ensuite poursuivie. L'analyse des réponses des firmes a été menée lors du CHMP du mois de juillet. Comme habituellement, nous avons traité une première liste de questions, dite « *list of questions* ». Nous avons ensuite conduit le débat au CHMP, puis nous en sommes venus aux questions résiduelles, dites « *list of outstanding issues* ». Un vote préliminaire a ensuite eu lieu, mais il s'est avéré très partagé. Dans un tel cas d'arbitrage difficile, nous demandons alors au CHMP une réunion d'un SAG (*Scientific Advisory Group*), laquelle se tiendra au début du mois d'octobre : elle comprendra des experts (dont des Français) n'appartenant pas au CHMP : leur avis sera utilisé par le CHMP se tenant à la même période, qui donnera alors une opinion concernant la suspension ou non de la Pholcodine sur le marché.

Monsieur VITTECOQ

Quelle est la composition de ce groupe d'experts ?

Monsieur LECHAT

Le panel est le plus large possible : ces experts sont des anesthésistes, des allergologues, etc. ; l'EMA est chargé de la composition de ce groupe. Chaque pays peut fournir une liste d'experts. La France a proposé la sienne.

Monsieur VITTECOQ

La sécurité est pour nous essentielle : la proposition de relister a-t-elle eu un impact sur les ventes de ce médicament ?

Monsieur LECHAT

Non. Nous n'avons pas encore d'information en ce sens. Il est cependant trop tôt pour le constater puisque le relistage date d'avril 2011. Cependant, le rôle de ce produit dans les accidents aux curares doit être connu afin de connaître l'impact de l'arbitrage en cours sur les ventes de Pholcodine. Un recul important est donc nécessaire pour ce faire.

Monsieur BLOUR

À ce propos, un Comité technique de pharmacovigilance s'est tenu mardi dernier : le centre de Nancy, spécialiste des tests allergologiques aux curares comme vous le savez, a constaté un taux de notification de chocs à la Célocurine augmentant relativement significativement. Par exemple, nous avons eu quatre chocs

depuis le début de l'année à l'hôpital Saint-Antoine, contre un par an habituellement. S'agit-il peut-être d'un biais de notoriété suite à la médiatisation de ce sujet, néanmoins, une enquête de pharmacovigilance sera coordonnée par Nancy à ce propos.

– Orlistat

Monsieur LECHAT

Ce dossier a été soulevé par la France au *Pharmacovigilance Working Party* : en effet, face à certains cas d'hépatotoxicité – dont deux graves avec greffes de foie – après la prise de ce médicament, le CHMP du mois de juillet a réévalué le rapport bénéfice/risque de l'Orlistat, en application des articles 20 (pour la procédure centralisée d'ALLI) et 31 (pour les procédures en reconnaissance mutuelle et décentralisées). Ces deux procédures mêlées nous contraignent à appliquer ces deux articles.

Ici, nous faisons face à une problématique : ce produit n'est pas résorbé et il ne passe pas dans la circulation systémique ; ce faisant, il nous est difficile de comprendre ces cas d'hépatotoxicité. La cause pourrait ainsi provenir d'un autre médicament. En tout état de cause, nous ne comprenons pas très bien ce sujet.

Au demeurant, ce produit ALLI est en PMF (prescription médicale facultative) en France. Nous faisons donc ici face à une contradiction en cas d'effets indésirables graves si nous laissons ce produit sans prescription.

Monsieur BIOUR

Nous avons un autre exemple de produit non résorbé susceptible d'entraîner des atteintes hépatiques graves : l'Acarbose. Nous avons en effet rencontré plusieurs cas d'hépatite grave. Cependant, 20 à 25 % des hépatites fulminantes proviennent de causes inconnues. Orlistat ou Acarbose peuvent être responsables, mais nous ne pouvons pas l'assurer. Tel n'est vraisemblablement pas la cause, mais compte tenu de la diffusion mondiale de ces deux produits, si le potentiel hépatotoxique était réel, nous n'aurions pas seulement quatre ou cinq cas d'hépatite fulminante depuis la commercialisation de ces produits.

Monsieur LECHAT

Nous devrions donc avoir beaucoup plus de cas similaires si je suis votre raisonnement.

Monsieur BIOUR

Exactement. Par exemple, le nombre de cas liés au Diclofénac/Voltarène ou au Nimésulide est dans une tout autre proportion.

Monsieur THERY

Il n'est pas résorbé mais quelles sont ses impuretés ?

Monsieur LECHAT

Nous devons prendre connaissance du dossier puisque le profil d'impureté est défini.

- Trimétazidine

Monsieur LECHAT

Ce médicament est commercialisé sous le nom de Vastarel en France. La Commission d'AMM s'étant tenue au mois d'avril a voté un avis négatif pour son maintien sur le marché, avec en effet une efficacité remise en doute dans ses différentes indications et de la survenue de rares syndromes parkinsoniens. En avril 2011, la France a déclenché un arbitrage européen, en application de l'article 31. Les questions ont été envoyées aux firmes ; nous analysons actuellement leurs réponses.

Notre rapport devra être finalisé au début du mois d'octobre, avec l'émission de l'opinion du CHMP, la France étant rapporteur et l'Italie co-rapporteur pour ce dossier.

- Kétoconazole

Monsieur LECHAT

La situation est quelque peu complexe pour ce dossier. Nous avons voté en juillet 2011 un avis défavorable au maintien de la mise sur le marché de ce produit en raison de son hépatotoxicité plus importante que les autres médicaments de la même famille. Il s'agit ici d'une nouveauté puisque pour la première fois, nous avons mis en avant un bénéfice/risque relatif défavorable au niveau européen. Nous ne nous retrouvons pas dans une situation de bénéfice/risque absolu, mais nous considérons que ce produit ne doit plus être prescrit puisqu'étant plus hépatotoxique que les autres, pour une efficacité égale.

Monsieur COHEN

Il s'agit d'un antifongique mineur, ayant perdu de son intérêt pour les professionnels traitant les infections sérieuses.

Monsieur LECHAT

En outre, il n'apparaît plus dans aucune recommandation mondiale.

Monsieur COHEN

Effectivement.

Monsieur LECHAT

Nous avons déclenché un arbitrage européen lors du CHMP du mois de juillet, dans le cadre d'un article 31. L'opinion du CHMP est attendue en fin de l'année. Dans ce dossier, la difficulté concerne le traitement du syndrome de Cushing, indication hors AMM.

En France, nous avons trouvé une solution en suspendant le Kétoconazole, mais en accordant les ATU à cette molécule pour les patients présentant ce syndrome. Parallèlement, nous avons encouragé une autre firme à déposer un dossier en procédure centralisée en tant que maladie orpheline pour le Kétoconazole dans le syndrome de Cushing. La situation idéale consisterait à faire coïncider les deux procédures, en donnant une AMM centralisée pour la maladie orpheline et en supprimant l'autorisation de mise sur le marché du produit dans le même temps.

- Suppositoires à base de terpènes

Monsieur LECHAT

À la suite du débat en France relatif aux antitussifs et les contre-indications chez le nourrisson, les suppositoires à base de terpènes devaient être traités. Ces produits avaient en effet échappé aux procédures, les autres produits à base de terpènes étant contre-indiqués. Le vote de la Commission d'AMM a consisté en une suspension de ces suppositoires pour les enfants de moins de 30 mois. Cependant, les deux firmes étaient en désaccord avec l'Afssaps, nous contraignant à déclencher l'arbitrage européen, lancé à la fin de l'année 2010. Nous sommes actuellement en fin de procédure. Nous sommes suivis par nos partenaires européens dans notre décision. L'arbitrage devrait donc être finalisé lors du prochain CHMP se tenant la semaine prochaine, avec la confirmation de la suspension de l'AMM, plus précisément de la contre-indication de tous les terpènes et des suppositoires chez les enfants âgés de moins de 30 mois. Je vous rappelle que la toxicité neurologique de ces produits est ici en cause, associée à l'absence de démonstration d'efficacité.

- Dronédarone

Monsieur LECHAT

Ce produit avait bénéficié d'une AMM centralisée en novembre 2009 pour la prévention de récurrence de fibrillation auriculaire. Fin 2010, devant les problèmes d'hépatotoxicité soulevés notamment par la France lors de la *Pharmacovigilance Working Party*, nous avons demandé à la Commission européenne de lancer une procédure d'article 20 (réévaluation du bénéfice/risque pour une procédure centralisée). La Hollande est le pays rapporteur de ce dossier. Cet arbitrage européen a été lancé en janvier 2011. Toutefois, un fait nouveau est apparu en juillet 2011, à savoir l'arrêt de l'étude Pallas par le Comité de surveillance. Cette étude mesurait l'effet de la Dronédarone dans la fibrillation auriculaire chronique dans l'objectif de mesurer l'effet bénéfique du ralentissement du rythme cardiaque chez les patients présentant ce symptôme. Après l'inclusion de 1 500 patients parmi les 8 000 prévus pour cette étude, la première analyse intermédiaire a montré une augmentation significative de 30 % environ de la mortalité cardio-vasculaire, des accidents vasculaires cérébraux et des hospitalisations pour causes cardio-vasculaires : le Comité de surveillance (DSMB) a donc décidé de l'arrêt de l'étude Pallas. Cette information a été connue au mois de juillet de cette année. Ce faisant, le déroulement de la procédure d'arbitrage a été perturbé. Lors du CHMP du mois de juillet, nous nous sommes interrogés vis-à-vis des mesures à prendre : la décision de tenir un CHMP spécifique a donc été prise, lequel a eu lieu le 2 septembre dernier : la conclusion de cette réunion exceptionnelle est de proposer au prochain CHMP – se tenant la semaine prochaine, ce qui finalisera ainsi ce dossier – de ne pas suspendre l'AMM de la Dronédarone mais de modifier le RCP, à savoir en renforçant les restrictions de prescription, en insistant sur la deuxième ligne de traitement de cet antiarythmique. Les antiarythmiques bénéficiant de cette indication doivent donc être préalablement considérés avant d'utiliser ce médicament. En renforçant également les précautions d'utilisation pour les patients insuffisants cardiaques, avec des fractions d'éjections systoliques basses, ainsi que pour les patients ayant pris de la Cordarone avec une toxicité pulmonaire ou hépatique. Il n'est pas question de donner de la dronédarone aux patients ayant déjà été traités par Cordarone.

Ces modifications seront précisées lors du prochain CHMP.

Interventions sur des dossiers en cours d'évaluation dans le cadre de procédure européenne – non publiées.

- Avis favorables du CHMP de juillet

Monsieur LECHAT

Concernant le **Dexdor** (Dexmedetomidine), il s'agit d'un agoniste alpha-2, ressemblant en réalité à la clonidine. Ce produit dispose d'une autorisation de mise sur le marché depuis dix ans aux États-Unis, ainsi qu'également en Pologne. Ce médicament est utilisé par les anesthésistes pour ses propriétés sédatives en *post-opératoire* ou par les réanimateurs chez les patients intubés ; la sédation est en effet moins importante qu'avec des produits similaires, mais elle est suffisante pour les patients en réanimation *post-opératoire*, et pour faciliter le temps d'extubation. Puisque nous bénéficions d'un recul de dix ans aux États-Unis avec ce produit, il n'y a pas de problème particulier.

L'**Incivo** (Telaprévir) est un médicament antiviral particulièrement efficace dans le traitement de l'hépatite C, avec l'Interferon et la Ribavirine. Ce produit a donc obtenu son AMM sans surprise de la part du CHMP. Toutefois, l'effet indésirable problématique concerne des rashes cutanées, avec des accidents de type Lyell ou Steven-Johnson. Le bénéfice/risque de l'Incivo est néanmoins très favorable puisqu'apportant une efficacité importante dans le traitement de l'hépatite C.

La **Mercaptopurine suspension** est un traitement en chimiothérapie que vous connaissez bien : l'avis favorable concerne ici une adaptation du traitement chez l'enfant dans la leucémie lymphoblastique aigüe, avec une présentation sous forme d'une suspension. Ce produit n'est donc pas une nouveauté, mais une possibilité de meilleure adaptation du traitement chez l'enfant.

Le **Plenadren** est une hydrocortisone dans le traitement de la maladie d'Addison : il s'agit ici d'une présentation pour une administration réalisée en une fois par jour, tandis que le traitement habituel en hydrocortisone est habituellement administré en trois fois par jour. Le débat a porté sur l'efficacité de cette prise en une fois au lieu de trois : elle s'avère en effet positive, sans impliquer de problème particulier de tolérance.

Le **Vyndaqel** (Tafamidis) est un produit particulièrement intéressant puisqu'il s'agit d'une innovation dans le traitement de l'amylose familiale, causant des complications neurologiques comme vous le savez. Le traitement actuel est basé sur la greffe hépatique. Il s'agit donc ici du premier médicament dans cette pathologie à montrer une efficacité sur des critères cliniques sur une échelle d'altération neurologique de cette maladie. Le débat s'est porté sur l'indication, large ou restreinte, à certaines mutations particulières, notamment la plus fréquente, altérant en effet la structure de la transthyrétine. Nous avons finalement accordé une indication large, n'excluant aucune mutation. Nous bénéficions certes de données non comparatives en regard du placebo, mais ces dernières étaient cependant suffisantes parmi la population des patients présentant ces mutations rares, avec une cinétique d'amélioration comparable à celle que nous pouvions observer chez des patients ayant l'indication la plus fréquente.

Enfin, **Zytiga** (Abitatéron) est un traitement antiandrogène dans le cancer de la prostate métastatique, en deuxième ligne d'un traitement basé sur le Docétaxel. Il s'agit également ici d'une avancée thérapeutique intéressante et importante, dans la mesure où ce traitement a démontré un bénéfice de survie de plusieurs mois pour les patients vis-à-vis du placebo : ce répit est meilleur qu'un autre médicament ayant récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (le Jevtana, dans la même indication).

Dans les faits, la survie est donc significativement améliorée de cinq mois, pour une population ayant une moyenne de durée de vie d'un an, ce qui donc remarquable. La tolérance du produit est acceptable : les complications à redouter sont des infections urinaires. Le bénéfice/risque est cependant largement favorable avec ce produit.

Monsieur VITTECOQ

Monsieur Lechat, je vous remercie pour ce riche inventaire, montrant que l' Afssaps a été lanceur d'alerte sur un grand nombre de sujets. Les explications fournies montrent en outre la complexité de notre activité.

Avant d'aborder le point suivant de l'ordre du jour, relatif aux sages-femmes, je vous propose que notre Directeur général nous présente la situation actuelle de l'Agence et son évolution.

SITUATION DE L'AGENCE

Monsieur MARANINCHI

Il est effectivement tout à fait pertinent que j'intervienne après la présentation de Monsieur Lechat : il a en effet parfaitement illustré notre fonctionnement et notre efficacité en termes de sécurité sanitaire. Ainsi, l'Agence participe, suscite et porte l'évaluation des médicaments à l'échelle européenne afin qu'elle soit la plus large et la plus contradictoire possible pour l'enregistrement ainsi que pour la révision du bénéfice risque. Lorsque nous portons une évaluation, cela signifie que l' Afssaps est à la source de la procédure, laquelle devient ensuite plus large. Ces procédures sont longues, comportant des allers-retours, ainsi, d'aucuns peuvent s'interroger quant à leur efficacité. La réponse est oui : même si elles sont longues, il importe que les procédures soient respectées. En outre, de la manière dont nous déclenchons les différentes démarches découle un impact pouvant varier.

Les positions que nous avons doivent être défendues, pour des raisons de sécurité sanitaire et pas uniquement d'évaluation du dossier. Nous avons également des devoirs de suivi, d'accompagnement et de maîtrise de l'usage des produits de santé dans notre territoire et donc également en dehors de nos frontières. Dans ce cadre, nous savons tous que ces principes peuvent être différents au sein des pays membres de l'Union européenne. Comme vous avez pu le noter lors de la présentation de Monsieur Lechat, nous défendons nos positions en cas de recours. Au travers des différentes procédures, nous constatons aussi que les cas d'école peuvent être différents selon le type de risques qui se présentent. Nous avons par exemple suspendu le Pioglitazone ; ainsi, les patients français ne sont pas exposés. Nous n'avons pas suspendu d'autres produits : les patients peuvent alors être plus ou moins exposés, mais le message est passé.

Après les divers recours et arbitrages, si ces produits reviennent, nous respectons bien entendu la loi. Mais comme pour les nouveaux produits qui viendront sur le marché, nous devons solenniser la manière dont des médicaments ayant eu des modifications de leurs indications ou des nouveaux produits, vont pouvoir être utilisés sur notre territoire. Dans ce cadre, nous avons la possibilité d'affiner les conditions de prescription et de délivrance dans l'intérêt du bénéfice sanitaire, c'est-à-dire dans le cadre de la sécurité sanitaire. Nous tenons beaucoup à ce que les commissions de notre Agence participent à ces allers-retours entre les institutions, même si certaines peuvent s'avérer frustrantes. Les produits autorisés seront bien entendu accueillis en France, mais de manière adaptée aux besoins de la sécurité sanitaire et du bénéfice des patients, l'accès aux soins étant en effet différent d'un pays à l'autre.

Monsieur RICHE

Monsieur le Directeur, pardonnez-moi de vous interrompre. Je ne souhaite pas ouvrir de débat à ce sujet, mais souligner une notion relative aux relations entre les États. Par exemple, aux États-Unis, la justice est différente d'un État à l'autre.

Monsieur MARANINCHI

Certes, mais nous parlons ici des États européens.

Monsieur RICHE

Oui, mais en Europe, nous pourrions réfléchir à une subsidiarité entre les États, en terme de sécurité dans un certain nombre de cas. Je ne souhaite pas ici entrer dans un débat qui serait d'ordre politique. Cependant, nous pourrions nous appuyer sur des notions de compréhension des populations dans l'utilisation de certains produits et des connaissances médicales, avec cette idée de subsidiarité qui pourrait être modulée. Une note pourrait être fournie à ce sujet afin que nous en discutions.

Monsieur MARANINCHI

Fort bien, mais la Commission d'AMM est aujourd'hui réunie, où ce sujet ne saurait être discuté. Nous avons beaucoup de juristes et d'hommes d'état qui travaillent sur le droit européen... Cependant, je vous rappelle qu'à droit constant, nous avons l'autorité de la maîtrise de l'utilisation des produits de santé sur notre propre territoire. J'insiste sur ce point puisqu'une modification du RCP est très importante mais cela ne doit pas être juste une phrase, elle doit être appliquée. Pour ce faire, nous devons exercer notre autorité. Cependant, modifier l'organisation de l'Europe est un débat politique dans lequel je ne veux pas m'engager.

Concernant notre contexte actuel, l'affaire Mediator-Servier-Afssaps est désormais lancée : elle est entre les mains de la justice pénale. En tant que Directeur général de l'Afssaps, je suis donc partie prenante de l'enquête en cours. Cette période est difficile pour chacun d'entre nous : elle fera l'objet de fuites, d'attaques et de controverses. Je vais vous répéter ici ma conduite dans le cadre de cette procédure pénale : l'Afssaps reste neutre et aide la justice, laquelle investiguera et tranchera. Aucune intervention n'est attendue, sauf en qualité de l'Agence.

Chacun d'entre vous lit la presse. Je ne ferai pas de commentaire à ce propos. L'enquête ira à son terme. Je vous rappelle cependant que chacun est seul face à un juge et des enquêteurs dans le cadre d'une procédure pénale. Ma responsabilité ainsi que celle de nos avocats est de défendre notre Agence dans son ensemble. Cette épreuve est pénible : elle interfère bien évidemment avec l'ambiance générale. En tout état de cause, la justice doit se saisir de cette affaire et trancher.

Cette procédure peut être longue et confuse, soyez-en conscient. Des surprises peuvent apparaître tous les matins dans la presse. Je vous invite à garder une attitude digne : notre fierté – et ma fierté – est de continuer à travailler sereinement et à remplir pleinement notre mission, en l'illustrant au quotidien. Je remercie à nouveau les commissions et les experts participant à nos travaux d'avoir permis à l'Agence de continuer leurs activités pendant cette période de tourmente. Le travail a en effet été efficace.

Par ailleurs, certains de mes propos ont été interprétés : je tiens à rappeler que je me félicite que les experts aient continué leurs missions malgré les injures dont ils ont fait l'objet. De plus, le travail réalisé a été mené sous ma responsabilité et sous mon autorité, ainsi, je l'assume pleinement. La globalité du travail de l'Agence et de ses experts doit être défendue et soutenue.

Le temps judiciaire s'ouvre maintenant. D'importantes enquêtes ont été menées. Des fuites ont eu lieu dans la presse. Le cadre d'investigations qui nous dépassent. L'Afssaps est à la disposition de la justice et nous fournissons bien évidemment tous les documents demandés dans ce cadre, ce qui est élémentaire en application du droit commun et constant.

Concernant le bilan des six derniers mois de notre Agence – puisque je n'ai été nommé Directeur général que récemment à la suite de cette crise sanitaire et de ce scandale –, l'importante mobilisation nationale y compris au sein de l'Agence et avec vous, a abouti à un nouveau texte de loi réformant en profondeur la politique de médicament dans notre pays. Dans ce cadre, l'Afssaps va disparaître au profit de la création d'une nouvelle agence.

Nous sommes donc actuellement dans une période de transition, laquelle est donc difficile. Concernant notre fonctionnement interne actuel, tant qu'elle existe, l'Agence exercera son travail dans sa globalité. Lorsque la nouvelle agence sera créée, elle prendra le relais. Concernant les modalités d'organisation et de fonctionnement, certaines opérations seront menées en interne tandis que d'autres entreront dans le cadre de la loi.

La nouvelle agence sera juridiquement opérationnelle en fin d'année ou au début de l'année prochaine. À cette date, l'agence existera en tant que personne morale. Le transfert des pouvoirs et des devoirs de l'Afssaps à la nouvelle Agence débutera alors. La réorganisation de cette nouvelle entité se tiendra probablement au premier trimestre 2012, dans le cadre des décrets d'application de la loi. J'espère que nous pourrons alors être opérationnels à cette période.

Pendant cette phase de transition, le travail se poursuit. Ensuite, le personnel de l'Afssaps et ses experts ne seront pas licenciés : ils travailleront dans une nouvelle agence, avec une organisation et des finalités adaptées, en application de la loi et de ses textes réglementaires.

J'en reviens au calendrier, dont tout le monde n'est pas informé, mais qui est important : le projet de loi a été adopté par le Conseil des ministres a été déposé à la Commission des affaires sociales : à cette issue, il deviendra alors réellement un projet de loi. Il sera proposé en débat parlementaire le 27 septembre, en situation d'urgence. Le Sénat examinera le projet à la mi-octobre, puisque comme vous le savez, des élections auront lieu courant septembre au Palais du Luxembourg. Si un travail inter-chambre se tient, il aura alors lieu ensuite. Ainsi, la nouvelle loi sera probablement promulguée à la fin du mois d'octobre de cette année.

Je vous signale que le dernier texte déposé sur le bureau de l'Assemblée nationale est disponible ; il diffère quelque peu de celui déposé au Conseil des ministres. Cependant, je vous rappelle que seul le texte issu de la Commission des affaires sociales fera foi, tel que prévu par l'évolution constitutionnelle.

Les changements qui nous concernent sont au demeurant les suivants. À l'évidence, nos obligations seront renforcées en plusieurs domaines :

- surveillance des produits de santé, en application de nouveaux moyens juridiques qui seront promulgués dans le droit français, respectueux du droit européen ;
- meilleur exercice de notre rapidité d'action, afin d'influencer l'usage d'un produit dans notre pays le cas échéant ;
- gestion des conflits d'intérêts et des sanctions – notion importante de cette nouvelle loi, même si l'Agence s'est saisie de ce sujet depuis longtemps. Ainsi, une déclaration publique des intérêts n'est pas une révolution pour l'Afssaps, puisque cette opération est en effet publique depuis longtemps ;
- mesures d'obligations d'information directe des professionnels et du grand public sur les produits de santé. Nous nous en acquittions, mais nous devons désormais démontrer que nous appliquons la loi ;

- coordination de la recherche publique en sécurité dans l'utilisation des produits de santé : telle est la nouveauté de cette loi.

Des débats ont en effet eu lieu au sujet de notre travail d'interface avec les firmes pharmaceutiques, mais nous devons nous doter de notre propre capacité d'étude et de recherche indépendante et publique sur la sécurité de l'utilisation des produits de santé, afin d'éviter les suspicions de collusion avec l'industrie. Pour ce faire, l'organisation interne de l'Agence évoluera de manière importante : nous soutiendrons les études, les programmes de recherche afin d'être performants en ce domaine. En effet, mener des recherches et lancer des études nous permettront de prendre des décisions et d'anticiper notre fonctionnement futur.

- accès à l'innovation, par le renforcement du système des ATU, non pas en l'appauvrissant mais par le système des ATU de cohorte que nous ouvrons pour qu'il y ait plus d'équité dans le traitement des ATU. Le débat parlementaire se saisira sans doute de ce point et nous pouvons en espérer un relatif consensus à son issue. .

Toutefois, la réforme interne de l'Afssaps est déjà en marche depuis le mois de mai. Cette réorganisation s'appliquera à la nouvelle agence. Lors du prochain Conseil d'administration, un document présentera une organisation matricielle de l'Agence afin d'être plus efficace et plus rapide dans la gestion des produits de santé. Dans ce cadre, l'Agence comprendra des directions métiers et des directions produits : il s'agit donc d'une organisation matricielle. Les métiers sont les affaires juridiques et réglementaires, l'évaluation, à égalité avec la surveillance, l'inspection et le contrôle. Ces métiers irrigueront huit directions produits, dont la répartition du travail sera homogène parmi le personnel de l'Agence, avec environ 50 personnes par direction, connaissant parfaitement les produits, des essais cliniques à l'enregistrement, au suivi, à l'enregistrement du bénéfice/risque, au contrôle de la publicité, du marché et du bon usage. Les directeurs de produits auront un portefeuille à leur charge, de toute sorte, produits majeurs ou non.

Deux nouvelles directions transversales s'ajouteront à cette organisation : la Direction de la stratégie (nationale, européenne et internationale) et la Direction de l'assurance qualité et des méthodes, afin de garantir les procédures et un fonctionnement identique entre les différentes directions produits.

Le document présentant le schéma de cette réorganisation interne sera diffusé au personnel, après la tenue du Conseil d'administration, qui bénéficiera bien entendu de la primeur de cette information.

Par ailleurs, lors de la tenue de cette instance – puisque ce point nous concerne tous pour l'année à venir – la présentation du budget primitif de l'année 2012 sera faite, qui sera l'année de la création de la nouvelle agence. Pendant la réorganisation, le travail se poursuit, ainsi un budget est nécessaire pour ce faire, la loi confortant en effet son rôle.

Le budget va changer dans la nature de recette comme vous le savez, ce point ayant déjà été arbitré. Les recettes proviendront désormais de l'État (les détails concernant ce transfert sont disponibles pour les personnes intéressées). L'État, par le biais du ministère de l'Économie et des Finances, collectera des taxes et reversera à l'Agence une dotation globale : en outre, elle sera en hausse. Le budget passera en effet de 110 à 150 millions d'euros, ce qui est une augmentation que nous pouvons qualifier de raisonnable. L'affectation des ressources nouvelles sera au bénéfice des missions nouvelles, en priorité dans le domaine de la surveillance au sens de pharmacovigilance interne, dans les centres de pharmacovigilance, pharmacopidémiologie interne, de nouvelles ressources humaines pour mener les études avec la CNAM. Un fonds d'intervention études et recherche de 10 millions d'euros est également prévu dans notre prochain budget primitif, lequel consistera ici en une dotation externe.

Ce budget en augmentation nous donnera les ressources nécessaires pour assurer nos missions de surveillance et de remise en question du bénéfice/risque. Je vous rappelle que ce dernier point s'inscrit dans

notre programme de travail au quotidien, mais également programmatique, puisque nous nous lançons dans la révision des médicaments enregistrés avant l'année 2005. Des moyens humains et financiers sont donc nécessaires pour réaliser cette vaste tâche, d'un point de vue juridique et fonctionnel.

Nous allons bien entendu renforcer l'information et la communication : nous devons logiquement nous doter d'outils idoines pour la transmission de documents à des professionnels.

En outre, l'augmentation des ressources humaines va donc conduire à des recrutements de compétences. Je le rappelle en tant que responsable de l'embauche, et vous invite à faire circuler cette information. Nous avons en effet besoin d'experts et de compétences dans nos métiers : ainsi, 40 postes seront mis à disposition de l'Agence dans le cadre de ce budget primitif 2012 si le Conseil d'administration l'approuve. Je vous précise cependant que ce budget a déjà été soumis à des arbitrages ministériels, bien que la loi de finance ne soit pas encore votée. Des ajustements sont donc encore possibles, mais tel est néanmoins le cadre dans lequel nous devrions nous inscrire.

Ainsi, nous allons mener une réforme interne. Nous nous employons à mettre en œuvre cette réorganisation au tout début de l'année 2012. Dans ce cadre, je souligne l'extraordinaire mobilisation des personnels de l'Agence pour ce travail, lequel avait par ailleurs déjà débuté avec le projet d'établissement et le Livre blanc des personnels de l'Afssaps. En outre, la crise souligne la pertinence de nos travaux actuels.

Voilà les grandes lignes de notre projet : toutes ses composantes n'ont pas ici été détaillées, sachez cependant que nos moyens informatiques seront renforcés. Nous nous doterons en outre de compétences en statistiques.

En ce qui concerne précisément les évolutions de nos relations avec les experts, ce sujet n'est pas une nouveauté. Les experts travaillent pour nous depuis longtemps. Ils établissent leurs déclarations d'intérêt : l'absence de conflit de cette sorte est un travail que nous réalisons déjà, puisque notre responsabilité est d'arbitrer de tels cas. Toutefois, la nouvelle loi sera peut-être plus précise quant au contenu des déclarations d'intérêt. Néanmoins, le format en vigueur à l'Afssaps pour ces documents est suffisamment complet pour nous permettre de traiter ce point.

Nous devons renforcer notre expertise interne : pour ce faire, nous devons nous doter d'une capacité de travail interne pour instruire correctement les dossiers que nous nous portons à la décision nationale et européenne. Nous avons donc besoin de renforcer nos compétences pour ce faire, en nous appuyant notamment sur des experts, pour que nos dossiers soient de la meilleure qualité possible. En interne, les groupes de travail, les *Working Parties* seront l'élément essentiel pour mener à bien notre activité, c'est ce qui fait au quotidien la valeur des dossiers traités.

Les commissions, fort nombreuses, seront sans doute en un nombre revu à la baisse dans le futur. Leurs membres actuels poursuivront bien entendu leur mission, mais le passage obligatoire et réglementaire devant une Commission – comme celle ici réunie – est parfois nuisible à la qualité du travail mené. En effet, lorsque les groupes de travail *ad hoc* ont déjà bien effectué leur fonction sous la responsabilité du pilotage, le passage des dossiers en Commission apporte une faible valeur ajoutée, sans mentionner les notions de délai que cela entraîne également. En revanche, la dilution du travail mené dans ce cadre est d'importance.

Ainsi, l'activité des groupes de travail se poursuivra. Cependant, dans le futur, toutes les décisions ne seront plus nécessairement soumises aux commissions plénières. En effet, au sein de cette présente instance, il n'est pas rare que certains intervenants mettent en avant leur manque d'expertise nécessaire pour juger convenablement certains dossiers, la décision prise étant en effet plus d'ordre juridique et réglementaire que purement scientifique. Par exemple, nous avons décidé hier d'interdire la publicité pour les produits suspendus, mais la Commission de Publicité s'est exprimée contre ce choix, lequel ne relève pas de ses prérogatives selon ses membres. Ainsi, en tant que Directeur général, je prends la responsabilité d'interdire

la publicité dans ce contexte. Ce faisant, attendre la tenue d'une Commission plénière, dont le rôle consiste à expertiser des dossiers et non à commenter une décision, apporte parfois peu, si ce n'est d'ajouter certaines confusions ou de remettre inutilement en cause le travail mené par les experts au préalable. Les évolutions de notre fonctionnement s'inscrivent donc dans le bon sens.

Le texte de loi ne concerne pas l'organisation interne de l'Afssaps ou le nombre de commissions : c'est dans la partie réglementaire qu'il y aura ces évolutions. Dans ce cadre, inscrire le règlement intérieur de chaque Commission au sein de la réglementation me semble donc peu opportun.

En tout état de cause, le changement attendu est la réduction du nombre de ces instances, avec une ou quatre commissions : ainsi, la Commission bénéfice/risque est le fondement de notre activité ; elle comprendra de nouvelles parties prenantes, avec des représentants des usagers, des médecins traitants, des pharmaciens ; ils bénéficieront tous d'un droit de vote à parts égales. Des experts du bénéfice et du risque participeront également à ces séances. En outre, toutes les commissions seront rendues publiques, comme tel est le cas ce jour. En effet, chacune de nos commissions traite du bénéfice/risque. La Commission vote des dossiers déjà instruits au préalable. Ainsi, des dossiers instruits seront présentés en Commission, avec une question importante sur le bénéfice/risque. Nous pourrions envisager la création d'une grande Commission bénéfice/risque de tous les produits de santé, même ceux ne bénéficiant nécessairement pas d'AMM. Dans ce cadre, deux sous-sections sont prévues autour de cette Commission plénière, dont l'une pourrait être qualifiée de pré-enregistrement : elle traitera également de l'enregistrement, pouvant aussi inclure une revue de certains essais cliniques et de demandes d'ATU lorsque le débat relatif au bénéfice/risque mérite d'être investigué compte tenu de l'importance du dossier. Par exemple, un dossier traitant d'un essai clinique d'inclusion du premier malade avec un cœur artificiel est légitime au sein d'une session publique et solennelle et pas seulement dans le cadre d'un groupe de travail, afin que le débat puisse avoir lieu sur la base d'un sujet bien investigué. Le groupe de travail maîtrise entièrement les dossiers dont il a la charge, mais il importe que leurs membres viennent rapporter leurs analyses afin qu'une décision consultative du bénéfice/risque soit prise. En outre, les autorisations de mise sur le marché nécessitent également un débat, mais toutes ces décisions ne méritent pour autant pas d'être portées à l'ordre du jour d'une séance plénière d'une Commission. De plus, les retours d'enregistrement de la part de la Commission européenne – dont toutes les décisions sont bien entendu légitimes – donnent parfois lieu à discussion. L'Agence doit bien évidemment prendre en considération les positions de l'Europe pour ce qui concerne l'AMM qu'elle a accordée mais ce dossier passera en Commission bénéfice/risque, à laquelle nous proposerons des conditions de prescription et de délivrance sur notre territoire. Ces décisions doivent être également être rendues publiques puisqu'elles concernent des sujets impliquant la santé des Français. Toutefois, d'autres sujets d'importance n'ont pas nécessairement leur place au sein d'une Commission bénéfice/risque. De même pour la surveillance, la réévaluation du bénéfice/risque, beaucoup se font en flux continu, comme nous allons en voir ce jour, tandis que d'autres sujets ont un rayonnement plus vaste.

Ainsi, à cette Commission bénéfice/risque et à ses deux sous-sections s'ajoutera une quatrième instance, la Commission des stupéfiants et des psychotropes, ayant une vocation quelque peu différente, puisqu'étant en charge du contrôle des usages des médicaments et du risque de leur détournement lors de trafics illicites. Cette Commission trouvera logiquement sa place au sein de l'Afssaps puisque notre Agence comprend les compétences adéquates en pharmacologie, en interface avec les médicaments psychotropes vrais pour lesquels elle est la Commission de référence sur les classements des substances.

En dehors de ces changements, toutes les autres activités de l'Afssaps perdurent, sous forme de comité technique ou de commission *ad hoc* comme celle relative à la pharmacovigilance, où il convient en effet d'instruire parfaitement les dossiers dans un cadre formel ; *in fine*, l'arbitrage est entériné par la Commission bénéfice/risque. En outre, certaines décisions peuvent être prises en dehors des séances plénières, lorsque l'instruction a été correctement menée. Ainsi, le Comité technique de pharmacovigilance poursuivra son travail, notamment pour l'animation des réseaux. Les autres instances officielles exerceront leur activité

avec une interface et une responsabilité plus importante vis-à-vis des groupes de travail ; un dossier n'est en effet bien instruit que dans ces conditions.

Vous connaissez maintenant le calendrier législatif et opérationnel pour la mise en marche de la nouvelle agence. Nous devons continuer à travailler pendant cette période transitoire. Dans ce cadre, un séminaire relatif au fonctionnement des commissions serait opportun. Cet événement traitant du bénéfice/risque et de l'évolution de nos instances pourrait se tenir en fin de cette année, date à laquelle la nouvelle organisation devrait être mise en place. Un séminaire me semble en effet être le bon moyen pour être rapidement opérationnel notamment en termes de clarté des fonctions de chacun dans ce nouvel ensemble, par exemple dans nos relations avec les experts, dans les phases de traitements des dossiers ou en ce qui concerne la transparence au niveau de l'instruction.

Au début de l'année 2012, un nouveau Directeur général de l'Agence sera nommé. Je serai peut-être mon propre successeur, ou bien une autre personnalité sera nommée. En tout état de cause, l'Agence devra être en ordre de marche lorsque la Direction générale prendra ses fonctions. Il est d'ailleurs probable que cette nomination lancera le processus juridique de mise en œuvre de la nouvelle agence.

Avant d'en terminer, puisque la Commission plénière d'AMM est aujourd'hui réunie, j'aborde un dernier point d'actualité : nous rencontrons des problèmes avec le PROTELOS. Ce sujet n'est pas une nouveauté, mais il est important de réagir lorsqu'une inquiétude va croissant. Un bilan des effets indésirables a été rendu hier. Le centre régional de pharmacovigilance de Tours a réalisé un travail très précis : ainsi, nous relançons dès aujourd'hui une réévaluation rapide du bénéfice/risque de ce produit, lequel sera à titre exceptionnel porté à l'ordre du jour de la Commission d'AMM du 29 septembre, après l'avis de la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 septembre, afin de remettre en question du bénéfice-risque de ce médicament que nous connaissons bien, que nous avons analysé et dont nous avons débattu, notamment en cette instance. Je gage que nous puissions statuer le 29 septembre prochain au sujet de l'usage du PROTELOS en France, et éventuellement au-delà, à la lumière des données dont nous disposons.

Monsieur VITTECOQ

Monsieur le Directeur général, je vous remercie de votre intervention, laquelle était en effet notamment attendue par les experts. Mesdames et messieurs, je vous propose de ne pas ouvrir de débat, puisque notre ordre du jour est conséquent. Cependant, je me réjouis de la tenue à venir de ce séminaire. Il importe de fixer rapidement une date pour cet événement, compte tenu des agendas de chacun.

Monsieur MARANINCHI

Bien entendu, mais nous devons cependant tenir compte de l'agenda parlementaire. Ainsi, tenir notre séminaire après cette période me semble opportun, dans un climat qui sera alors propice à une certaine sérénité.

3. ACTUALISATION DE LA LISTE DES MÉDICAMENTS OU CLASSE DE MÉDICAMENTS QUE PEUVENT PRESCRIRE LES SAGES-FEMMES

Monsieur VITTECOQ

Je vous rappelle que nous avons débattu de ce point lors d'une précédente Commission d'AMM.

Monsieur LECHAT

Effectivement. Dans le droit fil de la précédente Commission s'étant donc tenue à ce sujet, nous revenons ce jour devant vous après la tenue de nouvelles discussions au sein des différents groupes de travail.

Je vais donc vous présenter les propositions relatives à l'actualisation de la liste des médicaments que pourront prescrire les sages-femmes, et dans quelles conditions.

Je vous rappelle au préalable que les sages femmes peuvent prescrire certains médicaments, aux femmes, en prescription initiale ou renouvellement d'une prescription d'un médecin, et aux nouveau-nés, en prescription initiale ou en situation d'urgence.

Les médicaments concernés sont inscrits sur une liste fixée par le Ministre après avis de l'Afssaps dont la dernière actualisation date de 2005.

La loi HPST a étendu les domaines de compétence des sages-femmes à la contraception et au suivi gynécologique de prévention. Ainsi, compte tenu de ces nouvelles compétences données par cette loi et de l'évolution des pratiques, la liste des médicaments que peuvent prescrire ces professionnels a donc dû être actualisée.

Le travail relatif à ce sujet a été mené depuis plusieurs mois au sein de l'Agence avec les différents groupes de travail, ayant abouti à une proposition de modifications. Certaines modifications ne soulèvent plus de difficultés, ou font l'objet de commentaires mineurs, tandis que d'autres ont posé un certain nombre de questions, lesquelles doivent donc être résolues.

Parmi la première catégorie – modifications ne soulevant pas de difficultés, l'Afssaps et ses groupes de travail étant donc favorables –, nous trouvons les produits suivants :

- anti-sécrétoires gastriques : IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) et anti-H2 (antihistaminiques) ;
- antiviraux en prévention des récurrences d'herpès génital en fin de grossesse ;
- association paracétamol-tramadol ;
- AINS en post-partum immédiat ;
- médicaments homéopathiques.

En revanche, un débat s'est tenu au sujet des contraceptifs sous toutes les formes et voies d'administration puisqu'incluant le nouveau contraceptif d'urgence Ulipristal (ELLAONE), faisant en effet l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché. Une certaine réticence avait été observée pendant la tenue des débats, mais nous n'opposons pas de difficulté à sa prescription par les sages-femmes. En ce qui concerne l'implant contraceptif NEXPLANON, une modification du RCP sera proposée puisque les sages-femmes pouvaient prescrire ce produit, mais sans être en mesure d'en effectuer la pose. Nous sommes donc favorables à cette dernière opération : son inscription dans le RCP sera donc nécessaire. En outre, les sages-femmes devront être formées par la firme pharmaceutique commercialisant ce produit.

Monsieur TRENQUE

Les sages-femmes seront autorisées à la pose, pour autant, tel n'est pas réellement ici la difficulté : mais c'est le retrait qui pose problème. Le retrait de l'implant contraceptif sera-t-il autorisé aux sages-femmes, comme tel est le cas en Suède ? Nous avons rencontré beaucoup de problèmes avec l'IMPLANON. Par

ailleurs, le NEXPLANON, contrairement à l'IMPLANON, contient du sulfate de baryum. Aussi, nous devons surveiller la tolérance par rapport à l'IMPLANON.

Monsieur LECHAT

Les médecins retirent en France. La réponse est oui : les sages-femmes pourront *a priori* à la fois poser et retirer le Nexplanon.

Monsieur DIQUET

À quel moment pourrions-nous faire part de nos commentaires au sujet de cette présentation ?

Monsieur MARANINCHI

Ce débat a déjà eu lieu : je ne souhaite pas que des commentaires relatifs aux corporations se tiennent en cette instance. Il s'agit là d'une remarque entendue par tous, mais je le dis ici solennellement. Nous examinons des médicaments. Une question vient d'être posée. Nous venons de préciser les conditions de prescription d'un certain nombre de médicaments par les sages-femmes. À mon sens, ce point ne mérite pas de débat excessif : il est bien entendu ouvert, mais les groupes de travail ayant désormais rempli leur mission, nous en sommes aujourd'hui au stade des propositions. Un vote se tiendra, quel qu'il soit, au sujet de ces propositions, qui sont celles de l'Agence. Ainsi, le travail mené en amont permet de limiter le débat en séance plénière de la Commission. Toutefois, en fin de présentation, vous aurez à juger du bénéfice/risque de l'utilisation des produits, par le biais d'un vote, qui constitue alors une proposition faite au Directeur général de l'Agence.

Monsieur LECHAT

Concernant les vitamines, dont l'acide folique et les sels minéraux, nous proposons notre accord, mais avec la précision suivante : l'Afssaps demande l'ajout dans le texte « *l'acide folique aux doses recommandées dans la prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural* ».

Pour le MEOPA, sous réserve d'une formation adéquate, notre demande d'ajout est une utilisation « *exclusivement en milieu hospitalier* ».

Les médicaments pour lesquels nous avons un accord sont l'oxygène, les vaccins anti-HPV et le salbutamol en primo-prescription, lequel était précédemment autorisé en renouvellement.

Concernant les produits en urgence en attente du médecin, les dérivés nitrés devront bénéficier de la mention « *selon les protocoles en vigueur préétablis* ».

En renouvellement, nous proposons de remplacer la phrase acide méfénamique dans les dysménorrhées par la phrase suivante : « *anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) indiqués dans le traitement des dysménorrhées douloureuses, notamment l'acide méfénamique* ».

Les nifédipine et nicardipine sont également proposés en renouvellement, en ajoutant la mention « *selon les protocoles en vigueur préétablis* » à l'instar des dérivés nitrés.

Chez le nouveau-né, les ATF locaux et l'oxygène sont proposés en renouvellement.

Monsieur DIQUET

Je note qu'aucun commentaire n'est fait au sujet des produits homéopathiques. Pour des raisons que nous pouvons comprendre, l'Agence n'a effectivement pas de commentaire à apporter à ce sujet dans la colonne prévue à cet effet. Cependant, l'argumentaire qui est fourni dans ce même document fait état d'une « *forte demande des prescripteurs* » si je résume grossièrement les propos : je considère que cet argument est un peu faible pour justifier que ce produit homéopathique soit lancé dans la prescription. Monsieur Maraninchi a évoqué ce point plus tôt : il ne s'agit pas ici d'une position d'un corps de métier, mais cette formulation peut laisser sous-entendre qu'il s'agit d'un médicament parce qu'il est fortement demandé. Ce n'est pas une bonne formulation à mon sens.

Monsieur COHEN

Ce produit ne présente néanmoins pas de problème d'ordre sanitaire et de sécurité.

Monsieur DIQUET

Effectivement, mais cela pose problème au niveau pédagogique et de la formation. Laisser penser qu'un produit peut avoir un intérêt médical parce qu'il est fortement demandé sous-entend qu'il a un effet. Cependant, à l'heure actuelle, nous ne l'avons pas constaté.

Monsieur COHEN

Lors de la tenue de la Commission qui se dénommera donc bénéfice/risque, le traitement de l'homéopathie dans ce cadre s'avère assurément complexe, à moins de changer la nomenclature de la Commission.

Monsieur MARANINCHI

Pour l'heure, des produits sont enregistrés afin de pouvoir être utilisés par des citoyens. La notion d'absence de bénéfice et de risque de chaque produit est traitée dans chacune des classes thérapeutiques. Cependant, l'intérêt du débat relatif à l'homéopathie en regard d'autres produits de santé me semble peu essentiel.

Cependant, ces produits sont partie prenante de la liste des médicaments sur lesquels nous vous sollicitons. Les sages-femmes peuvent les prescrire ou non dans l'intérêt sanitaire. La recommandation de prescription est en revanche un autre sujet. Je vous rappelle que la situation est identique pour les médecins : lorsque l'Afssaps autorise une prescription, l'Agence ne la recommande pas : elle en précise son bon usage.

Monsieur DEKORWIN

En tant que Président du groupe Nutrition-hépatogastroentérologie, je partage l'avis concernant l'autorisation de prescription des antisécrétoires, IPP et anti-H2 : non pas cela selon une forte demande, mais du fait que ces produits sont en prescription médicale facultative pour l'Oméprazole et le Pantoprazole, ainsi que pour les anti-H2 les plus couramment utilisés.

Monsieur MARANINCHI

Tous les groupes de travail ont fait des propositions : elles sont présentées en synthèse devant vous. Je pense ainsi qu'il est peu opportun de les passer un à un en revue, puisque le vote sera global. Monsieur Lechat a mis en exergue ici les produits ne soulevant pas de difficultés. Je ne suis pas certain qu'il soit

opportun que ces dossiers deviennent ensuite des enjeux majeurs au sein de cette Commission. Toutefois, un vote se tiendra à ce propos.

Monsieur ARMENGAUD

Concernant les produits homéopathiques, leur prescription est parfois faite par défaut d'analyse chez la femme et le nouveau-né. Ainsi, donner un médicament à titre symptomatique, se contenter de traiter un symptôme, conduit à ne pas faire de diagnostic de la cause de ce symptôme : je m'oppose donc fermement à ce que des produits homéopathiques soient prescrits à des femmes enceintes, des nourrissons et des nouveaux-nés.

Monsieur MARANINCHI

Vous votez ici une liste de médicaments qui existent, qui ont des AMM, pour des prescriptions médicales que les sages-femmes pourront faire. Ces listes s'appliquent également aux médecins.

Monsieur LECHAT

La deuxième partie de ma présentation, relative aux modifications soulevant des commentaires majeurs, comprend deux chapitres majeurs.

Le premier sujet concerne l'ajout du traitement antibiotique probabiliste des infections urinaires basses ou vaginales. Le texte actuel est celui-ci : « *antibiotiques par voie orale dans le traitement des infections urinaires basses ou vaginales prescrits sur antibiogramme* ». Le texte proposé par la DGOS est le suivant : « *antibiotiques par voie orale dans le traitement des infections urinaires basses ou vaginales* ».

Le Groupe de travail sur les anti-infectieux est défavorable sur le principe à tout élargissement du nombre des prescripteurs d'antibiotiques en curatif. Il s'agit d'une position de principe.

Cependant, ce Groupe de travail fait la proposition suivante : si la Commission d'AMM rend un avis favorable, il propose la formulation suivante : « *en primo-prescription : antibiotiques par voie orale dans le traitement curatif de première ligne des cystites et bactériuries asymptomatiques chez la femme enceinte selon les recommandations officielles en vigueur. Prescription non renouvelable pour une infection donnée* ». Telle est la formulation que le GTA accepterait.

L'autre partie du sujet relatif aux antibiotiques est l'ajout du traitement antibiotique préventif des infections materno-fœtales, ayant un avis favorable du GTA, sous réserve des précisions suivantes : « *en primo-prescription, antibiotiques par voie orale ou parentérale en prévention d'infections materno-fœtales chez la femme enceinte, selon les recommandations officielles en vigueur* ».

Le deuxième chapitre posant question est celui des traitements antalgiques et anxiolytiques.

Pour la nalbufine, une demande de la DGOS faisait état de la suppression de la mention « *l'usage est limité au début du travail et à une seule ampoule par patiente* », ce qui consistait donc à supprimer la restriction à une seule administration. Cette demande fait l'objet d'un avis défavorable du Groupe de travail Grossesse, qui propose de maintenir le libellé suivant : « *l'usage est limité au début du travail et à une seule ampoule par patiente.* »

Concernant l'hydroxyzine (ATARAX), prescrit en cas de faux travail à titre anxiolytique, le Groupe de travail Grossesse a émis un avis défavorable à cette position, dans la mesure où les données sur le bénéfice de cet usage sont indisponibles, avec en outre un risque de sédation importante chez le nouveau-né. Dans ce

cadre, puisque les sages-femmes peuvent désormais mener des recherches biomédicales, le Groupe de travail propose de faire réaliser une étude de comparaison de l'efficacité et du risque de la nalbupine et de l'ATARAX, afin que nous puissions disposer de données.

Pour ce qui relève des solutions pour perfusion (aucune modification sollicitée), cette demande a reçu un avis défavorable au maintien des solutés de bicarbonate isotonique à 1,4 % et semi-molaire à 4,2 %, la prescription étant non justifiée, avec de plus des utilisations rares et après évaluation globale de l'équilibre acido-basique.

Ainsi, pour résumer, les trois sujets sensibles sont les antibiotiques dans les infections urinaires, les anxiolytiques et notamment l'ATARAX, ainsi que les solutions de perfusion dans une moindre mesure.

Monsieur MARANINCHI

Je me permets d'intervenir : dans mon rôle de neutralité, je devrai prendre une décision après votre vote. Dans ce cadre, vos choix doivent inclure cette liste aux réserves de ces propositions de modification qui viennent d'être détaillées. Le Groupe de travail a un avis tranché au sujet de l'antibiothérapie. Vous allez vous prononcer également à ce sujet. Ma décision sera transmise au Directeur général de la santé.

Au demeurant, nos démarches sont ici pleines de bon sens, tout en étant constructives et bien évidemment très utiles pour ce qui concerne le bon usage des médicaments. Les conditions de prescription que vous rajouterez éventuellement seront en effet pertinentes pour l'ensemble des prescripteurs : ils pourront ainsi faire évoluer la qualité de leurs prescriptions dans le futur. Après le débat qui va maintenant se tenir, je vous propose de voter sur l'ensemble de cette liste incluant les propositions de modifications qui ont été ajoutées, plutôt qu'une à une.

Monsieur BERGMANN

En cas de prise d'anti-H2 et d'IPP, la cimétidine doit alors être exclue des prescriptions, présentant en effet le plus d'interaction médicamenteuse chez les femmes risquant de prendre notamment des anesthésiques. Ainsi, je propose que nous excluions la cimétidine des l'anti-H2. En ce qui concerne le Salbutamol, je propose que nous retirions la forme rectale : sa biodisponibilité est en effet variable, mal connue, *a fortiori* chez la femme enceinte. En cas de prise de tranquillisants, je propose qu'on ne prenne pas une nouvelle molécule qu'on connaisse pas mais qu'on prenne plutôt une benzodiazépine qu'on connaît bien, et pour laquelle des antidotes existent en cas d'intoxication du nouveau-né. Telles sont mes propositions.

Monsieur MARANINCHI

Toutes les propositions sont les bienvenues : elles seront examinées après le premier tour de vote.

Monsieur DEKORWIN

Ces dernières propositions relèvent de la logique. Cependant, la femme enceinte est rarement sujette aux polymédications, comme les anesthésiques. Ainsi, je ne vois pas pour quelle raison nous interdirions ce produit (la cimétidine) aux sages-femmes, sous réserve d'une formation adéquate, puisque les médecins peuvent le prescrire. Les professionnels dont nous parlons ce jour respecteront également les indications, les contre-indications et les précautions d'emploi.

Monsieur VITTECOQ

Pour être bref, si Jean-François fait cette sujétion qu'il avait fait en plénière et si toi, en tant que président du groupe, tu cautionnes cette sujétion, alors on peut dire que la cimétidine, on la met à part.

Monsieur DEKORWIN

Je la cautionne volontiers, il y a d'autres produits.

Monsieur MARANINCHI

Ainsi, le travail qui a été effectué à l'adresse des sages-femmes nous a permis d'affiner la qualité de la prescription pour les femmes enceintes et dans des circonstances particulières. La Commission d'AMM va donc proposer des modifications du RCP en ce sens.

Madame DAMASE

Le Groupe de travail Grossesse allait en ce sens : la cimétidine n'est sans doute pas l'anti-H2 à retenir pour cette prescription.

Monsieur COHEN

Le nouveau-né doit être exclu des IPP. Les sages femmes s'occupent en effet à la fois des mères et de leurs enfants. Or aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant de moins de un an. En outre, les sages-femmes doivent pouvoir vacciner, je m'en félicite, et ce, avec tous les vaccins.

Monsieur MARANINCHI

La notion d'AMM est ici essentielle.

Monsieur VITTECOQ

La loi détaille la place des sages-femmes pendant le parcours de la grossesse et pendant la période d'activité génitale. Certains produits ne doivent pas être administrés pendant la grossesse, comme le Gardasil.

Monsieur COHEN

Notre position sur la non-prescription par les sages-femmes est la suivante : nous ne stigmatisons bien entendu pas les sages-femmes. Nous rappelons simplement que dans une période où la résistance aux antibiotiques pose un problème majeur et où les bactéries résistantes à tout sont une réalité, élargir les prescripteurs à de nouveaux groupes nous paraît une erreur importante. De plus, pour ce qui concerne la prescription d'antibiotiques, notamment tout ce qui est prophylactique, nous n'émettons aucune opposition à ce que les sages-femmes s'en acquittent, de même que pour les vaccinations. La surconsommation des antibiotiques en France provient d'une incertitude de diagnostic. Leur prescription en trop grande masse provient des mauvais diagnostics. Ainsi, si nous augmentons les prescripteurs, *de facto*, nous orientons à la hausse les erreurs de diagnostic, nous allons alors accroître le recours aux antibiotiques, alors que nous voulons le diminuer. Ainsi, augmenter le nombre de prescripteurs nous paraît peu pertinent dans notre politique actuelle.

En outre, parmi les infections que les sages-femmes devront traiter, les bactéries les plus résistantes sont présentes – Coli NDM 1 est en effet résistante à tous les antibiotiques. Prescrire pour rien une céphalosporine augmente notamment les souches sécrétrices de bêta-lactamases ou prescrire pour rien une pénicilline augmente le risque de carbapénémase. Nous nous opposons donc à la favorisation de ces risques. Cependant, si les sages-femmes sont autorisées à faire ces prescriptions, les protocoles devront être suivis : la difficulté concerne toutefois leur impact écologique. En effet, les deux antibiotiques proposés sont l'OROKEN, une céphalosporine générant les BLSE, et la nitrofuradoïne dont on a discuté le rapport bénéfice/risque. La majorité des pays s'orientent pourtant vers l'antibiotique Stewart-Ship, où toutes les prescriptions d'antibiotiques sont contrôlées par des personnels compétents en ce domaine. Nous devons nous inscrire dans cette logique.

Notre position est donc la suivante : nous nous opposons au traitement en curatif avec ces antibiotiques.

Monsieur VITTECOQ

Telle est effectivement la position du Groupe de travail. Je rappelle avoir à ce sujet fait part de mon sentiment auprès du GTA. Cependant, la prescription d'antibiotiques par les sages-femmes pour des infections urinaires basses ne va pas certainement pas avoir pour conséquence d'augmenter la pression de la résistance aux antibiotiques en France. Cette réalité dépasse en effet largement ce corps de métier. L'utilisation globale, non raisonnée en est la cause. Cependant, si je m'inscris dans la logique qui vient d'être expliquée, je ne comprends pas que le Groupe de travail ait cautionné dans le passé la prescription d'antibiotiques par les dentistes. La situation est en effet exactement identique : cette profession peut prescrire des antibiotiques, au même titre que les sages-femmes.

Monsieur GAUZIT

Le débat porte ici sur le nombre de prescripteurs : l'Agence du médicament ne peut pas s'inscrire à contre-courant de la politique actuelle en matière d'antibiotiques. Par ailleurs, le Groupe de travail n'a jamais été consulté ni informé de la prescription par les dentistes.

Monsieur COHEN

La prescription d'antibiotiques pendant la grossesse a un impact écologique majeur pour les nouveau-nés : s'il naît avec une BLSE, il la porte pendant des années. De plus, le type d'antibiotique prescrit est essentiel : seule l'Amoxicilline est recommandée à la prescription par les dentistes, produit qui n'augmente pas la fréquence des souches sécrétrices de la BLSE, toutes les études actuelles le montrent. Ainsi, je confirme également que le Groupe de travail n'a pas été consulté au sujet des dentistes. En outre, une prescription d'Amoxicilline m'inquiète bien moins que l'OROKEN ou de nitrofuradoïne.

Monsieur MARANINCHI

Le Directeur général de l'Agence publique de sécurité sanitaire que je suis n'ignore pas les plans antibiotiques. Notre vocation est de nous inscrire dans la politique nationale de santé afin d'améliorer celle des populations. Nous avons publié un rapport sur l'usage des antibiotiques en France, engageant de fait ma signature et celle de l'Agence. Nous partageons donc cette préoccupation de l'usage excessif des antibiotiques à l'échelle nationale, européenne et mondiale. À ce sujet, la France est plutôt en retard dans cette démarche. La consommation de ces produits augmente considérablement, en particulier en milieu hospitalier : cette réalité doit être une préoccupation majeure. Le plan antibiotique comporte un certain nombre de mesures visant à limiter l'exposition de la population. Nous devons également stimuler la recherche pour de nouveaux antibiotiques, au niveau européen et mondial. Comme vous le savez, la FDA et

le Congrès américain ont récemment fait une proposition visant à modifier la durée des brevets des nouvelles molécules anti-infectieuse, à la lumière du besoin majeur de santé publique à ce propos.

La situation relative aux antibiotiques est donc grave : je remercie le GTA de lancer une alerte au sujet de la prescription trop importante des antibiotiques en France, effectuée par tous les prescripteurs, entraînant donc une surexposition des populations à ces produits : cette pratique augmente les risques pour des bénéfices nuls. Nous veillerons – je m’y engage – à ce que nos recommandations s’appliquent à tous les prescripteurs et à tous les usagers. Ainsi, nous allons ajouter cette mise en garde à chacun des produits concernés, et ce, pour l’ensemble des professionnels de santé pouvant les prescrire. Votre mise en garde relative aux sages-femmes et aux dentistes s’applique également aux médecins, spécialistes, professeurs d’université, etc. Je m’engage à porter cette mise en garde par écrit, après votre décision de ce jour, ainsi qu’à maintenir en permanence un groupe de travail à ce sujet. L’Afssaps, en tant qu’administration de santé, s’inscrit bien évidemment dans le plan national antibiotique.

Nous ne devons avoir aucun malentendu : les propos que vous avez à l’instant tenus ici sont absolument justes et s’appliquent à tous les prescripteurs. Nous organiserons des sessions régulières au sujet de l’usage des antibiotiques, en modifiant les textes en vigueur, notamment concernant le milieu hospitalier. De nouvelles présentations, préparations et règles de contrôle seront donc émises, en application de la nouvelle réglementation, afin d’éviter cette catastrophe de santé publique que représente l’augmentation du nombre de prescriptions d’antibiotiques. En tant que Directeur général de l’Afssaps, je ne suis pas en mesure d’arbitrer la qualité des prescripteurs : les médecins, gynécologues et autres professionnels de santé doivent simplement respecter les recommandations, dans une logique d’économie pour ces produits.

Monsieur VITTECOQ

Le débat est aujourd’hui filmé. Dans ce cadre, je tiens à rassurer le milieu de la gynécologie et des femmes enceintes : les infections urinaires pendant la grossesse doivent être traitées par des antibiotiques. Ces cas doivent en effet être soignés conformément à nos recommandations, les choix entre les différents prescripteurs étant un autre débat. Une infection urinaire d’une femme enceinte est cependant une urgence : ce cas doit en tout état de cause être traité. Les émergences de résistance en général ne doivent pas interdire à ces femmes de se voir administrer des antibiotiques.

Evaluateur de l’Afssaps

Concernant les pathologies bucco-dentaires, nous venons d’actualiser les recommandations concernant l’utilisation des antibiotiques, à l’adresse des dentistes et des stomatologues. La question posée ne concernait pas leur droit ou non de prescription : notre travail consistait à déterminer quels étaient les antibiotiques les plus adaptés en prévention et en traitement des infections bucco-dentaires.

Monsieur MARANINCHI

Je vous recommande la lecture de ce rapport venant d’être rendu public : il est en effet de très bonne qualité et l’Afssaps va en favoriser la diffusion. En effet, ce document s’adresse à tous les professionnels de santé prescrivant des antibiotiques, notamment les médecins généralistes. En outre, il ne s’agit pas uniquement d’un rapport d’autorisation de mise sur le marché, puisque les notions de durées et de graduations sont par exemple traitées.

Monsieur VITTECOQ

La décision du Groupe de travail m'a interpellé : les dentistes prescrivent, nous le savons. Cependant, nous pouvons nous poser la question, puisqu'ils ne sont pas docteurs en médecine. Dans ce cadre, j'ai vérifié que la formation des sages-femmes comportait bien un module de formation à ce propos, afin de pouvoir déterminer si nous pouvons avoir confiance en une corporation, celle des sages-femmes, exerçant leur métier, en application de nos recommandations, en particulier dans le cas des infections urinaires.

Monsieur MARANINCHI

Cette recommandation est au demeurant utile pour tous les prescripteurs, quels qu'ils soient. L'Afssaps agit sur le texte réglementaire. Le GTA peut modifier les RCP afin d'affiner la qualité des prescriptions, grâce à ce levier réglementaire, tout en produisant des recommandations.

Monsieur COHEN

Certaines prescriptions sont indiscutables, quelle que soit la corporation l'ayant émise. Cependant, la capacité de diagnostic et d'interprétation des résultats est ici l'élément clef. Nous savons que la recommandation ne permet pas de réduire l'utilisation des antibiotiques en France. Certains sont prescrits faute de diagnostic juste. Mon inquiétude concerne la trop grande prescription d'antibiotiques à défaut de diagnostic rigoureux.

Monsieur MARANINCHI

Nous continuerons à travailler en termes de prévention des risques liés à la mauvaise prescription d'antibiotiques, par exemple en réservant l'usage au sein même de la réglementation, le secteur hospitalier étant ici le premier secteur à être particulièrement concerné.

Monsieur DEKORWIN

Nous devons effectivement augmenter la qualité des prescriptions afin d'en diminuer le nombre, sans pour autant réduire le nombre de prescripteurs. Selon la Commission d'AMM et le GTA, l'essentiel consiste à insister auprès des pouvoirs publics sur la priorité de la formation à ce sujet. Ce point n'entre pas dans les prérogatives de l'Afssaps, mais le bon usage des antibiotiques doit être une priorité de formation dans le cadre du DPC et des formations subventionnées à venir.

Evaluateur de l'Afssaps

Avant d'en venir au vote, je souhaite souligner les points importants soulevés par le Groupe de travail Grossesse et allaitement : en premier chef, l'argument des sages-femmes pour leur prescription de l'hydroxyzine repose essentiellement sur la prise en charge du faux travail. Or la question de l'indication semble demeurer circonscrite à notre pays : le faux travail ne se retrouve en effet pas dans les autres pays. Cependant, nous ne nions pas la réalité des douleurs liées aux contractions et de l'anxiété associée. Le faux travail est toutefois un diagnostic *a posteriori*, à savoir lorsque les contractions s'avèrent finalement non efficaces. C'est dans cette ambiguïté que repose la prescription de ce médicament, ainsi, quasiment effectué dans une quasiment fausse indication. Par ailleurs, l'hydroxyzine est un anxiolytique, n'agissant donc pas sur la douleur. Ce produit possède dans ses propriétés pharmacologiques, notamment une demi-vie longue : de ce fait, nous craignons – et nous observons en pharmacovigilance – des cas de sédation ou des effets atropiniques chez le nouveau-né. Nous savons qu'une sous-notification existe nécessairement puisque fort heureusement, ces effets qui ne sont pas graves. Ainsi, le profil de ce médicament dans une

indication qui n'en est pas une en réalité – avec en outre une utilisation non évaluée selon les dires des sages-femmes elles-mêmes – pose un problème. Il ne s'agit pas de la difficulté d'une corporation en particulier, ceci étant valable pour tous les professionnels de santé, mais le Groupe de travail est gêné de cette utilisation. Ainsi, l'évaluation de l'hydroxyzine est nécessaire, non pas contre la nalbuphine, qui est un antalgique, agissant donc sur les douleurs mais contre un placebo. La prescription de l'hydroxyzine est en effet très régionalisée, puisque certains sites français ne recourent pas à ce produit.

Nous tenions donc à porter ces éléments à la connaissance des membres de la Commission d'AMM afin que vous puissiez voter en toute conscience.

Monsieur DIQUET

L'avis du groupe neuropsychologie était réservé au sujet de l'hydroxyzine : ce produit n'est en effet pas le meilleur anxiolytique disponible. Il s'agit en outre d'un puissant atropinique, ce qui n'est pas mentionné dans les justificatifs. Le Groupe de travail Grossesse a en outre rappelé que le risque de sédation est réel.

Monsieur MARANINCHI

Ce travail pluridisciplinaire a effectivement été nourri et croisé. Désormais, ce dossier est complet, avec de nouvelles conditions d'utilisation ainsi que des restrictions en regard de la proposition initiale allant dans l'intérêt de la qualité de prise en charge des femmes et des enfants. Je prendrai ces éléments en compte pour nourrir ma transmission de décision.

Monsieur VITTECOQ

Je vous propose d'en venir au vote. La question est la suivante : « *Qui s'oppose à la liste ainsi modifiée, prenant en compte toutes les restrictions ?* ».

Ce vote recueille deux oppositions et aucune abstention.

Monsieur BLOUR

Si nous retoquons la cimétidine, il faut aussi retoquer sa version PMO.

Monsieur VITTECOQ

Une révision du RCP sera alors nécessaire.

Monsieur MARANINCHI

Le travail que vous avez réalisé pour les sages-femmes doit en effet également bénéficier à l'ensemble des prescripteurs. Les groupes de travail seront donc sollicités afin d'argumenter au sujet des modifications de RCP.

Monsieur DEKORWIN

Je précise que nous n'avons instruit le dossier de la cimétidine : Monsieur Bergmann a fait une remarque pertinente devant le Groupe de travail à ce sujet, mais sans être étayé par une analyse scientifique complète concernant le risque. Le GTNAG est donc favorable à mener un nouveau travail à ce sujet pour les différentes applications de ce produit.

4. MÉDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

Monsieur COHEN

Nous avons 3 sujets. L'imipénème (princeps) servant pour le traitement des infections à BLSE était disponible en France, sous forme intramusculaire. Les génériques mis sur le marché ne sont pas disponibles sous cette forme. La firme nous propose de retirer l'AMM pour l'administration intramusculaire. Nous sommes gênés de la disparition de ce produit puisque certains patients sont infectés sans disposer de voies possibles par intraveineuse. Aucun autre pénème ne peut en effet se substituer. Nous avons constaté que les paramètres pharmacocinétique et pharmacodynamique du princeps par voie intramusculaire étaient favorables et suffisants pour traiter une infection à BLSE. Nous avons donc émis un avis défavorable à la disparition de ce produit.

Monsieur VITTECOQ

S'agit-il d'une procédure nationale ?

Monsieur COHEN

Oui. La reconsidération européenne a uniquement traité les voies intraveineuses.

Madame ANDRIEU

Des médicaments génériques en IM sont-ils disponibles ?

Monsieur COHEN

Non. Le marché pour ce produit est certes peu important. Dans le cas contraire, la demande d'abrogation n'aurait pas lieu d'être.

Monsieur VITTECOQ

Quelle est la typologie des patients bénéficiant spécifiquement de l'IM ?

Monsieur COHEN

Il s'agit des sujets infectés par un germe BLSE sans voie d'abord veineux accessible, ou alors il faut un cathéter central. Ils peuvent être nombreux, notamment parmi la population âgée. Ces formes s'administrent en effet par voie IV. Cet antibiotique est en outre efficace.

Monsieur VITTECOQ

Est-ce un problème français ou international ? La prescription en ATU pourrait alors être possible.

Monsieur COHEN

Ce cas de figure est rare. Cependant, le taux de BLSE augmente régulièrement.

Monsieur BERGMANN

L'administration de ce produit en intramusculaire est confortable pour les patients : ils peuvent alors retourner chez eux et poursuivre leur traitement ainsi.

Monsieur COHEN

Je partage entièrement votre avis.

Monsieur VITTECOQ

Nous faisons cependant ici face à un paradoxe : le besoin d'antibiotiques efficaces est important. En outre, la courbe de croissance des BLSE provient de l'augmentation de l'usage des antibiotiques. La disparition d'une forme galénique – pour des raisons commerciales ou de production je suppose – est effectivement anachronique. Une ATU est donc nécessaire dans ce cadre.

Monsieur LECHAT

Obtenir un produit en ATU lorsqu'il n'est plus disponible sur le territoire est cependant une difficulté.

Monsieur COHEN

Nous évoquons ici deux vaccins antigrippaux, étant en renouvellement annuel. Or il s'agit du même vaccin que l'an dernier. Sa qualité peut donc difficilement être remise en cause. Le pourcentage de séroconversion est difficile à estimer dans ce cadre.

Monsieur COHEN

Deux modifications liées aux effets indésirables mineurs de ce médicament ont été acceptés.

Monsieur VITTECOQ

Si ces deux produits n'appellent pas d'autres commentaires, ils sont approuvés.

5. ATU DE COHORTE

- Vimpat 10 mg/ml, sirop

Evaluateur de l'Afssaps

Le Vimpat est un antiépileptique (le lacosamide) autorisé en Europe depuis 2008 : il s'agit d'une demande déposée par le laboratoire UCB pharma dans un contexte de rupture de stock du sirop actuellement disponible à une autre concentration, à savoir 15 mg/ml, dans l'indication : « en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques de 16 ans et plus. »

Vimpat a fait l'objet d'une AMM centralisée en août 2008 pour plusieurs formes pharmaceutiques : des comprimés à un dosage compris entre 50 et 200 mg, une solution pour perfusion et un sirop à 15 mg/ml, dans l'indication qui est celle revendiquée pour l'ATU de cohorte.

Le sirop allant faire l'objet d'une rupture de stock est le sujet qui nous concerne ce jour : 100 patients seraient traités par ce sirop en France. Il s'agit d'un problème de qualité ayant été observé pour le sirop dosé à 15 mg/ml, suite à un premier signal en octobre 2010 puis à plusieurs signaux survenus en début de cette année, avec des problèmes de qualité (apparition d'un précipité présent dans plusieurs lots de flacons de ce sirop). Ce précipité peut entraîner un surdosage ou un sous-dosage : aussi, le CHMP s'est saisi de ce problème, avec une décision de rappel des lots le 15 septembre 2011 et une information des prescripteurs en parallèle, afin de les aviser de ce problème de qualité et de les inviter à proposer une alternative : soit les comprimés de lacosamide, soit un autre antiépileptique voire la mise à disposition d'un sirop à un autre dosage : le Vimpat 10 mg/ml.

À ce jour, le laboratoire a déposé une demande d'ATU de cohorte pour ce dosage à 10 mg/ml au mois d'août 2011 : il s'agit d'un produit américain, ayant obtenu une AMM en 2010. Aux Etats-Unis, le flacon est vendu sans conditionnement extérieur, ni gobelet. Aussi, dans le cadre de l'ATU, le laboratoire devra mettre à disposition un conditionnement avec un étiquetage en Français et une notice patient, fournir un gobelet doseur gradué en ml et une note d'information à destination des patients, expliquant notamment qu'il s'agit d'un nouveau dosage et d'un nouveau gobelet doseur (puisque le vimpat 15 mg/ml était fourni avec un gobelet doseur gradué en mg). Puisque nous sommes dans le cadre d'une procédure d'ATU de cohorte, cette opération sera encadrée par un PUT.

Une indication restreinte pour cette ATU est proposée à la Commission d'AMM : une indication identique au Vimpat sirop à 15 mg/ml mais chez les patients ne pouvant pas avaler les comprimés. Les conditions de prescription seront également restreintes au secteur hospitalier. La demande d'AMM centralisée est en cours ; le premier rapport sera produit au mois d'octobre de cette année.

Monsieur VITTECOQ

Je note que très peu de patients sont ici concernés.

Evaluateur de l'Afssaps

Effectivement. 100 patients sont actuellement traités avec ce sirop en France. Parmi eux, certains pourront prendre le comprimé. Ainsi, dans les faits, seules quelques dizaines de patients seront concernés. Le but de cette ATU est de répondre à la rupture de stock.

Evaluateur de l'Afssaps

Ce sirop est à l'ordre du jour du CHMP se tenant la semaine prochaine : nous proposons que son AMM soit retirée, au profit de la solution actuellement disponible aux États-Unis. Cet ATU permettra alors la mise à disposition de la forme américaine avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, pour la fin de l'année.

Evaluateur de l'Afssaps

Le produit américain est en outre disponible dès aujourd'hui : l'information relative au rappel de lot du Vimpat 15 mg/ml va circuler, ainsi qu'au sujet de l'ATU de cohorte dès ce jour.

Monsieur BIOUS

Quelles sont les mesures prises afin d'éviter un mauvais usage, d'administration et de dosage, en regard du produit préexistant ?

Evaluateur de l'Afssaps

Une note d'information sera remise par le pharmacien lors de la délivrance : elle précisera que le produit contient une nouvelle concentration, avec un nouveau dosage et un nouveau gobelet, présentant en outre les correspondances avec la posologie prescrite en mg et le volume. Cette note précisera également que les anciens gobelets devront être jetés. En outre, ce produit en ATU sera prescrit en hôpital. Le médecin préviendra également son patient de ce changement. L'opération est donc encadrée.

Monsieur RICHE

Si uniquement quelques dizaines de patients sont concernés, il conviendrait alors de leur conseiller de ramener le produit : une discussion pourra alors se tenir avec le pharmacien.

Monsieur VITTECOQ

Si vous en êtes favorable, la Commission d'AMM approuve ce point.

6. MÉDICAMENTS NEUROLOGIE PSYCHIATRIE ANTALGIE

- Modification d'AMM (données cliniques)

- Dipiperon 40 mg, comprimé sécable
- Dipiperon 40 mg/ml, solution buvable en gouttes

Demande de modification des rubriques 4.4, 4.6, 4.8, 4.9, 5.2 et 5.3 du RCP

- Durogesic 12 microgrammes/heure (2,1 mg/5,25 cm²), dispositif transdermique
- Durogesic 25 microgrammes/heure (4,2 mg/10,5 cm²), dispositif transdermique
- Durogesic 50 microgrammes/heure (8,4 mg/21 cm²), dispositif transdermique
- Durogesic 75 microgrammes/heure (12,6 mg/31,5 cm²), dispositif transdermique
- Durogesic 100 microgrammes/heure (16,8 mg/42 cm²), dispositif transdermique
- Fentanyl Janssen 100 microgrammes/2ml, 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule

Demande de modification des rubriques 4.1 et 4.2 pour Durogésic, 4.2 et 4.4 pour Fentanyl Janssen (suite au *Pediatric Worksharing*)

- Imigrane 50 mg, comprimé pelliculé
- Imigrane 10 mg/0,1 ml, 20 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale
- Imigrane 6 mg/0,5 ml, solution injectable pour voie sous-cutanée

Monsieur REVEILLAUD

Concernant l'Imigrane en formes comprimées, nasales et injectables, une phrase me semble peu claire parmi les contre-indications en cas d'hypertension, où deux notions sont, en effet, mêlées, celles étant à la fois modérées et sévères. Je propose une mention plus simple avec des patients ayant une « *hypertension artérielle non contrôlée* ».

Monsieur VITTECOQ

Cette remarque me semble parfaitement juste.

Monsieur BELEGAUD

La tension doit effectivement être contrôlée.

Monsieur VITTECOQ

Le document sera donc corrigé en ce sens.

- Imiject 6 mg/0,5, solution injectable pour voie sous-cutanée

Demande de modification du RCP suite à la procédure de PSUR WorkSharing

- Migpriv, poudre pour solution buvable en sachet

Demande de modification des rubriques 4.5 et 4.8 du RCP

- DoperGINE 0,5 mg, 0,2 mg comprimé sécable

Demande de modification des rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8 et 4.9 du RCP suite à l'évaluation européenne des PSUR

- Tanakan 40 mg, comprimé enrobé extrait de Ginkgo biloba

Demande de modification de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP

- Xenazine 25 mg, comprimé tétrabénazine

Demande de modification des rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 5.3 du RCP.

- Tiapridal 100 mg, comprimé sécable

- Tiapridal 100 mg/2 ml, solution injectable

- Tiapridal 5 mg/goutte, solution buvable en gouttes

Demande de modification des rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 et 4.8 dans le cadre de la procédure d'harmonisation de PSUR-Worksharing

- Trilifan Retard 100 mg/1 ml, solution injectable

Demande de mise à jour de la rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique du RCP

Evaluateur de l'Afssaps

Je me tiens à la disposition des membres de la Commission d'AMM pour toute demande de précision.

7. MÉDICAMENTS RHUMATOLOGIE ET ANTALGIE

- Ketoprofene Winthrop LP 100 mg, comprimé sécable à libération prolongée

Demande de Modification de l'Information des rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 et 4.9 du RCP suite au PSUR Worksharing

Evaluateur de l'Afssaps

Ce point concerne donc la mise à jour du Kétoprofène pour des données de sécurité. Je me tiens à la disposition des membres de la Commission d'AMM pour toute question.

8. MÉDICAMENTS CARDIOLOGIE

- Valsartan Pharmaki Generics 320 mg, comprimé pelliculé sécable

Demande d'AMM générique selon l'article 10(3) hybride de la Directive européenne 2001/83/EC

Evaluateur de l'Afssaps

Ce dossier est une demande d'AMM nationale pour un dosage hybride de Valsartan : une mesure d'instruction est en cours au niveau du groupe pharmaceutique. Le groupe cardiologie propose un avis favorable.

- Catapressan 0,15 mg, comprimé sécable
- Catapressan 0,15 mg/ml, solution injectable

Implémentation des données pédiatriques : rubriques 4.2 et 5.1 du RCP

Evaluateur de l'Afssaps

Cette modification d'autorisation de mise sur le marché faite suite à une réévaluation européenne des données pédiatriques, avec ainsi l'implémentation de nouvelles données pédiatriques dans l'AMM.

- Eupressyl 25 mg/50 mg/100 mg/20 ml, solution injectable

Demande de modification de l'information de la rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration du RCP

Evaluateur de l'Afssaps

Cette modification concerne une modification de la rubrique posologie du RCP pour inclure une recommandation relative à l'usage de la seringue électrique.

Evaluateur de l'Afssaps

Je précise que Monsieur Bergmann est sorti de la salle pour le traitement du dossier Eupressyl.

- Valsartan Ratiopharm 40 mg/80 mg/160 mg, comprimé pelliculé/sécable
- Isomed 40 mg/80 mg/160 mg, comprimé pelliculé/sécable

Demande de modification du RCP suite à harmonisation (art. 30 et art. 29) + demande de retrait d'une indication brevetée

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agit ici d'une mise à jour suite à plusieurs procédures européennes, notamment des libellés notices et RCP suite à l'arbitrage européen relatif au Valsartan dans le cadre d'une procédure d'article 30, à la procédure d'article 45 portant sur les données pédiatriques au niveau européen, avec également à la suppression d'une indication brevetée.

- Toxicarb, suspension buvable

Mise en conformité de la notice avec l'information contenue dans le RCP (rubrique 4.2)

Evaluateur de l'Afssaps

Cette modification concerne une mise à jour de la rubrique posologie de la notice suite à une mise à jour récente dans le RCP.

Monsieur REVEILLAUD

A propos d'Imigrane, pour les formes comprimés, formes nasale et injectable, vous rapporter page 167 dans le paragraphe contre-indication : « L'utilisation du sumatriptan est contre-indiquée chez les patients ayant une hypertension modérée ou sévère et chez les patients ayant une hypertension légère et non contrôlée ». On mélange 2 notions d'intensité d'hypertension et de prise en charge de cette hypertension. Ne pourrait-on pas dire, pour que cela soit plus simple pour le prescripteur, « L'utilisation du sumatriptan est contre-indiquée chez les patients ayant une hypertension non contrôlée ». En effet, si mon hypertension est modérée ou sévère et que je la prends en charge, elle est donc contrôlée et donc, je peux prescrire du sumatriptan.

Monsieur VITTECOQ

La tension doit être contrôlée, c'est tout

Monsieur THERY

Concernant le Triptan, je signale que dans mon service deux hommes jeunes avaient été pris en charge, l'un présentant un certain nombre de menaces – Prinzmetal – et l'autre avec un syndrome coronaire aigu et une hémiparésie transitoire. Or une étude nous précise que « *l'analyse de 4 627 dossiers Simatriptan recueillis entre 2006 et 2009 pour une exposition ... permet de mettre en lumière les faits suivants : « toute notification, un cas pour 2 280 crises. Les effets cardiovasculaires sont très présents et concernent*

principalement des accidents ischémiques, 293 angors], 86 spasmes coronaires, 34 syndromes de menace, 17 infarctus » : ainsi, au sein du document, les infections cardiaques étaient qualifiées de « *très rares* », le terme ayant été remplacé par « *non connu* ». Les données sont pourtant connues, puisque parfaitement chiffrées comme je viens de le préciser. La pharmacovigilance faisait état d'un cas pour 2 800 crises, ce qui est donc assez fréquent. Le texte fait bien état de risques d'infarctus, de Prinzmetal ou d'accidents vasculaires cérébraux, qui ne sont pas des événements mineurs. Ainsi, les précisions devraient être plus importantes.

Monsieur LECHAT

Définir une incidence depuis une notification n'est pas possible, faute de dénominateur. Le nombre de cas peut être notifié, mais nous ne pouvons pas nécessairement en déduire une incidence. La précision « *non connu* » figure donc dans le texte pour cette raison.

Des fréquences sont définies, elles sont chiffrées. Ici, nous nous inscrivons dans un traitement de crise, ainsi la situation est différente. Nous ne connaissons donc pas les dénominateurs. Pour autant, nous pouvons préciser nos données en traitement de la crise.

Monsieur THERY

Nous devons attirer l'attention du prescripteur sur le fait que ce produit peut entraîner des spasmes vasculaires coronaires et cérébraux. Nous connaissons en effet le risque majeur avec ce produit.

Monsieur LECHAT

Les fréquences sont issues des essais cliniques effectués, non pas des notifications. Ainsi la déduction d'une incidence d'effets indésirables à la lumière des notifications n'est pas possible, faute de dénominateur. En revanche, cette donnée est disponible grâce aux essais cliniques. Cependant, nous pouvons affiner les précisions.

Monsieur THERY

Le prescripteur doit connaître les données liées aux risques d'accident cardiaque. Une précision « *très rare* » ou « *non connue* » est insuffisante pour un produit comportant des risques.

Monsieur LECHAT

Cette précision est effectivement systématique pour tous les produits.

Monsieur THERY

Les effets cardio-vasculaires sont la pierre angulaire de la pharmacovigilance. Si des effets inconnus sont caractérisés, ce produit repassera nécessairement en PMF.

Monsieur VITTECOQ

Seule la fréquence est « *non connue* ».

Monsieur THERY

Le texte doit au demeurant être revu.

Monsieur BERGMANN

Je profite de cet échange pour émettre une remarque de forme au sujet du document qui nous est remis : Imigrane est détaillé pendant 180 pages ; un autre médicament l'est en 80 pages, tandis que d'autres le sont en trois pages. Je ne comprends pas cette disparité de présentation entre les différents produits.

Monsieur LECHAT

Cette remarque est pertinente : les révisions de notre fonctionnement qui se tiendront pendant notre réorganisation permettront de corriger ce point.

Monsieur VITTECOQ

Ces disparités proviennent de motifs juridiques. Cependant, nous devrions limiter certaines présentations à des questions précises posées aux experts. Ce point pourrait par exemple être abordé lors de notre séminaire.

9. MÉDICAMENTS NUTRITION HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

- Esomeprazole Zydus 20 mg, gélule gastro-résistante (ex Esomeprazole Kab 20 mg, gélule gastro-résistante)
- Esomeprazole Zydus 40 mg, gélule gastro-résistante (ex Esomeprazole Kab 40 mg, gélule gastro-résistante)
- Esomeprazole Cisters 20 mg, gélule gastro-résistante (ex Esomeprazole MK/KAB Pharmaceutique GMBH 20 mg, gélule gastro-résistante)
- Esomeprazole Cisters 40 mg, gélule gastro-résistante (ex Esomeprazole MK/KAB Pharmaceutique GMBH 40 mg, gélule gastro-résistante)
- Esomeprazole Actavis 20 mg, gélule gastro-résistante (ex Esomeprazole MK Pharma/YES Pharma GMBH 20 mg, gélule gastrorésistante)
- Esomeprazole Actavis 40 mg, gélule gastro-résistante (ex Esomeprazole MK Pharma/YES Pharma GMBH 40 mg, gélule gastrorésistante)
- Esomeprazole YES Pharma 20 mg, gélule gastro-résistante
- Esomeprazole YES Pharma 40 mg, gélule gastro-résistante
- Esomeprazole YES Pharmaceutical Development Services 20 mg, gélule gastro-résistante (ex Esomeprazole KAB Pharma 20 mg, gélule gastro-résistante)
- Esomeprazole YES Pharmaceutical Development Services 40 mg, gélule gastro-résistante (ex Esomeprazole KAB Pharma 40 mg, gélule gastro-résistante)
- Esomeprazole YES 20 mg, gélule gastro-résistante
- Esomeprazole YES 40 mg, gélule gastro-résistante

Demande d'AMM, nouvelle formulation (gélules dosées à 20 mg et 40 mg)

Monsieur DEKORWIN

Il s'agit ici d'autorisations de mise sur le marché de génériques en gélule, et non pas des produits gastro-résistants comme les produits princeps. La validation des études de pharmacocinétique provient d'une procédure de reconnaissance mutuelle menée au niveau européen, avec une instruction par la Grande-Bretagne. Des remarques et objections avaient été faites dans ce cadre : elles sont reprises dans le document qui vous est fourni, s'agissant de problèmes d'équivalence entre les doses chez les sujets alimentés. Les laboratoires ont répondu à l'Europe à ce sujet : l'AMM en reconnaissance mutuelle a été

obtenue, mais ces documents ne figurent pas dans la présente demande. Ainsi, une mesure d'instruction est en cours pour que ces éléments nous soient fournis afin de pouvoir clore le dossier.

- Lactulose Biogaran 10 g/15 ml, solution buvable en sachet

Harmonisation des rubriques : 4.3-4.4-4.5-4.9 avec le princeps

Evaluateur de l'Afssaps

Messieurs Jacquot et Marzin doivent sortir de la salle pour ce produit. Monsieur Lairy, vice-Président de la Commission de la publicité, est également sorti de la salle.

Monsieur DEKORWIN

Les éléments sont ici peu importants d'un point de vue scientifique. Nous proposons un avis favorable en regard des remarques du rapporteur.

- Plitican, solution injectable
- Plitican enfants et nourrissons, solution buvable
- Plitican, comprimé

Demande de variation type II de la rubrique 4.8 et mise à jour des rubriques 4.3, 4.4 et 4.5

Monsieur DEKORWIN

Nous proposons également un avis favorable pour la mise à jour de ces rubriques.

- Rocaltrol 0.25 µg, capsule molle

Mise en conformité du RCP avec le *Core Safety Profile* issu du *PSUR-worksharing*

Monsieur DEKORWIN

Ce dossier est relatif à la mise au format européen avec la modification de la rubrique 4.3 concernant les risques de maladies entraînant une hypercalcémie, également de la rubrique 4.4 pour des risques d'hypercalcémie ainsi que des rubriques 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 et 4.8. Nous proposons un avis favorable à la Commission.

10. MÉDICAMENTS DE ONCO-HÉMATOLOGIE

- Gemcitabine Intas 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Validation de traduction suite à la finalisation d'une variation de type IB (alignement sur les modifications du PSUR WS du princeps)

Evaluateur de l'Afssaps

Ce produit a un positionnement hybride pour une solution, tandis que le princeps se présente sous forme de poudre. D'autres génériques sont acceptés dans ces procédures de reconnaissance mutuelle, également sous forme de solution. Ainsi, en dehors de la mise à jour du RCP, cette procédure présente peu de difficultés. Le Groupe de travail Pharmaceutique a cependant fait part de la présence de polyéthylène glycol et de propylène glycol. Les proportions s'avèrent acceptables, avec en effet un taux de 15 % alors que des produits sont commercialisés avec un taux de 40 %. Nous proposons donc un avis favorable à cette demande d'AMM.

- Topotecan KABI 1 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Demande de retrait d'une indication brevetée

Evaluateur de l'Afssaps

Ce produit dispose d'une AMM globale : la firme demande une restriction de l'indication de l'autorisation de mise sur le marché national, avec la suppression d'une indication protégée par un brevet. La partie correspondante des seules rubriques 4.1, 4.2 et 5.1 a été modifiée. Un arbitrage européen avait en effet indiqué qu'en cas de suppression d'une indication, seules les rubriques 4.1, 4.2 et 5.1 devaient être modifiées.

11. MÉDICAMENTS DE DERMATOLOGIE

- Lamprene 50 mg, 100 mg, capsule molle

Demande de Modification des rubriques 4.1, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 et 4.8 du RCP

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agit ici d'une extension d'indication demandée par les laboratoires Novartis ainsi qu'une modification de la posologie. La proposition de l'indication pour ce produit est acceptable, mais des précisions ont été demandées. Un avis défavorable a été émis pour la demande de modification, qui consistait en la phrase suivante : « *une période supplémentaire de 12 mois peut être nécessaire en cas de rechute documentée du lèpre multivasculaire* ». En effet, comme mentionné lors de la procédure contradictoire en 2006, aucun consensus sur la durée n'est prévu. En particulier, nous n'avons aucune preuve que le risque de rechute soit accru après 24 mois. Par conséquent, la mention suivante devra figurer dans la référence soumise par la firme : « *cependant, une période supplémentaire de 12 mois peut être nécessaire en cas de charge vasculaire élevée avant ou à la fin des 12 mois de traitement* ».

Nous avons également émis un avis défavorable pour l'ajout de la mention suivante : « *la dose de la clofazimine doit être diminuée progressivement à 100 mg deux fois par jour pendant 12 semaines puis 100 mg une fois par jour de la 12e à la 24e semaine* ». En outre, le schéma proposé n'est pas décrit dans la référence citée ni dans les recommandations de l'OMS.

Les autres modifications ont reçu un avis favorable. Nous avons en outre émis un avis défavorable pour un certain nombre d'effets indésirables pour lesquels nous avons déjà émis des réserves en 2006, mais la firme n'a jamais fourni de données ni de cas narratifs, mais le même article.

- Ketoderm 2%, crème

- Ketoderm 2%, gel en récipient unidose

- Ketoderm 2%, gel en sachet-dose

Demande de modification des rubriques 4.6, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, et 5.3 du RCP

Evaluateur de l'Afssaps

Ces modifications ne posent pas de problème particulier. La firme souhaite modifier les informations relatives aux propriétés pharmacocinétiques notamment de la crème, comme celles distinguant le passage au niveau du cuir chevelu et du corps étaient insuffisamment étayées. Nous avons ainsi émis des avis défavorables sur les rubriques 5.2 de KETODERM 2%, crème et KETODERM 2%, gel en récipient unidose et une Mesure d'Instruction pour la forme KETODERM 2%, gel en sachet-dose.

12. MÉDICAMENTS DE PRESCRIPTION MÉDICALE FACULTATIVE

- Imodiumcaps 2 mg, capsule molle

Demande d'AMM - extension de gamme : substance active connue/nouvelle forme pharmaceutique + libre accès + modification rubrique 5.1

Monsieur LIARD

Cette demande d'AMM concerne une nouvelle forme, celle de capsule molle, le produit de référence étant sous forme de gélule. Nous n'étions pas opposés à cette demande ne présentant en effet pas de difficulté majeure en dehors du fait que la firme demandait la mention en rubrique 5.1, faisant état d'études cliniques comparatives qui auraient confirmé une « *exceptionnelle rapidité d'action* », phrase que nous avons refusée. La firme renonce à cet ajout, ainsi, le RCP est donc identique aux autres formes de ce produit.

- Lactulose Winthrop 10 g, solution buvable en sachet-dose

Demande de modification de l'information (rubriques 4.3, 4.4 et 4.9)

Monsieur LIARD

Il s'agit ici d'une mise en conformité avec la spécialité de référence, le Duphalac ; je vous propose un avis favorable.

- Spasfonlib 80 mg, lyophilisat oral

Demande de mise à jour de la rubrique 4.8, harmonisation avec les autres formes

Monsieur LIARD

Il s'agit également ici d'une demande d'harmonisation de la rubrique 4.8, relative aux effets indésirables, avec les autres formes de Spasfon. Nous vous proposons un avis favorable.

- Voltarene Emulgel 1 %, gel en flacon pressurisé
- Voltarene Emulgel 1 %, gel
- Voltarenactigo 1 %, gel en flacon pressurisé
- Voltarenactigo 1 %, gel
- Diclofenac Sodique Ciba Geigy 1 %, gel

Demande de modification des rubriques 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 du RCP, suite article 45 (évaluation pédiatrique)

Monsieur LIARD

Cette demande est essentiellement d'ordre réglementaire. Ainsi, je vous propose une mesure d'instruction. En reprenant ce dossier, nous nous sommes aperçus que certains conditionnements étaient en liste 2 tandis que d'autres étaient en PMF. Or il n'est pas possible que des conditionnements listés et non listés cohabitent au sein d'une même AMM.

La mise en conformité concerne l'âge, laquelle n'était pas autorisée en dessous de 15 ans. Désormais, la règle européenne s'établit à 14 ans. Les précisions figurent en page 937 du document.

Je vous propose d'entériner cette mesure d'instruction.

- Omeprazole REF 20mg, gélule gastrorésistante

Demande d'exonération

Monsieur LIARD

Cette demande d'exonération est conforme à l'arrêté du 11 mai 2010. Le Mopralpro est en effet déjà exonéré. Ainsi, son générique, l'Oméprazole, fait l'objet d'une demande identique. La Commission d'AMM avait réclamé une étude de post-commercialisation à la firme concernant les conditions d'usage, notamment en termes d'automédication.

Un avis favorable est proposé à la Commission, sous réserve que la firme accepte d'éventuelles demandes de l'Afssaps d'intégrer ou de mener des études post-AMM.

13. MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Madame ANDRIEU

Je vous propose de faire un point concernant les dossiers rejetés. Le document qui vous a été remis présente les autorisations de mise sur le marché ainsi que les refus. Cependant, certains dossiers sont en cours d'instruction et ne sont pas présentés.

L'**Amoxicilline IPP** a été rejeté, pour ses deux dosages, 250 et 500 mg. Le laboratoire s'était en effet positionné sans étude de bioéquivalence, *via* une demande dite de *Biowaiver*, basée sur la solubilité du principe actif et sur la vitesse de dissolution de la forme pharmaceutique.

Nous avons jugé que la solubilité du principe actif n'était pas satisfaisante pour des pH observés au niveau digestif et ne permettait donc pas à la firme de se positionner avec ce statut. Nous avons donc sollicité des études de bioéquivalence. Le laboratoire est resté sur sa position. Ainsi, nous lui avons refusé l'AMM.

Le **Lisinopril/Hydrochlorothiazide Cristers** a également fait l'objet d'un refus. Nous avons noté que le lot de bioéquivalence n'était pas représentatif des futurs lots commerciaux. Le lot de bioéquivalence utilisé présentait un surdosage de 2 % du principe actif. Le laboratoire revendiquait l'absence de surdosage sur l'ensemble des lots commerciaux. Nous avons donc décidé que le lot présenté n'était pas représentatif. L'étude de bioéquivalence n'était pas satisfaisante ; ce faisant, le dossier n'était plus recevable.

Le **Zolpidem Actavis** 10 mg a également fait l'objet d'un refus. En effet, selon nous, le lot utilisé pour l'étude de bioéquivalence n'était pas représentatif des futures productions industrielles. Les fabricants du principe actif et du produit fini ne seraient plus ceux qui seraient utilisés ensuite lors de la commercialisation par le laboratoire. Ainsi, ce lot n'étant pas représentatif à nos yeux, nous avons donc refusé le dossier.

Monsieur VITTECOQ

Je reste perplexe en ce qui concerne le *Biowaiver*. Pouvez-vous nous donner plus de détails sur cette procédure ?

Madame ANDRIEU

Une note explicative européenne est basée sur la classification BSC, très implantée aux États-Unis et arrivant maintenant en France : les études de bioéquivalence autorisent effectivement l'absence d'étude de bioéquivalence pour les principes actifs solubles et perméables lorsqu'elles ne sont pas nécessaires.

Monsieur VITTECOQ

Ainsi, les autorités doivent déterminer les arguments pour refuser un dossier.

Madame ANDRIEU

Exactement. Pour le cas que j'ai cité, le principe actif était moins soluble à un pH, mais davantage à des pH élevés : il ne répondait donc pas à la classification. Ainsi, des notions chimiques interviennent, mais aussi des notions de perméabilité biopharmaceutique, nous permettant alors de juger si nous pouvons nous exonérer d'une étude de bioéquivalence ou non.

Monsieur VITTECOQ

Des médicaments génériques ont-ils déjà été approuvés par cette procédure de *Biowaiver* ?

Madame ANDRIEU

Les dépôts sont pour l'heure peu nombreux. Nous sommes cependant très attentifs aux dossiers entrant dans ce cadre. Un ou deux médicaments étaient satisfaisants avec un principe actif soluble, et perméable pour les membranes digestives c'est-à-dire *via* la voie orale.

Monsieur VITTECOQ

Ce sujet mérite effectivement une attention toute particulière.

Monsieur DEKORWIN

La connaissance de cette note européenne serait pertinente.

Madame ANDRIEU

Très bien. Les références de cette note explicative vous seront transmises.

Monsieur DIQUET

Vous soulevez cependant une problématique : au lancement des études de génériques, la décision de réaliser des études de bioéquivalence clinique provenait du fait que nous avons identifié des expériences montrant une variabilité importante dans la perméabilité des principes actifs. Ainsi, une grande vigilance est de rigueur pour déterminer la pertinence de ces études de bioéquivalence.

16. MÉDICAMENTS DE DIAGNOSTIC ET RADIOPHARMACEUTIQUES

- Modification d'AMM thérapeutique

Procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisées

- Gluscan, solution injectable -010

Monsieur TALBOT

L'ajout d'indications en pathologies infectieuses concerne le Fludésoxyglucose, radiopharmaceutique pour la TEP très utilisé en cancérologie et de plus en plus en médecine interne, en particulier dans les fièvres inexpliquées ou dans les suspicions d'infections osseuses, pour notamment décider du caractère actif de l'infection et par conséquent de l'arrêt de l'antibiothérapie.

La nouvelle circonstance clinique parmi les indications en pathologie infectieuse, acceptée sur la base d'une étude académique montrant l'efficacité de la méthode, est la recherche, à partir d'une pathologie infectieuse cardiaque ou d'une septicémie, de métastases septiques dans divers organes. Un avis favorable a été accordé. La procédure européenne est arrivée à terme. L'Italie a cependant demandé l'ajout d'une précision concernant la difficulté à déterminer une telle localisation dans le cerveau et dans le rein.

- Procédure nationale
- Dopacis, 90 MBq/ml, solution injectable

Monsieur TALBOT

Il s'agit ici de la Fluorodopa, acide aminé servant de traceur pour l'imagerie TEP dans les tumeurs neuroendocrines. Le renouvellement quinquennal n'a pas présenté de difficulté, lequel a d'ailleurs concerné toute l'Europe, avec même une nouvelle indication acceptée sur la base de nouvelles données bibliographiques, à savoir la stadification initiale des tumeurs carcinoïdes du grêle. Cette localisation, qui peut être complexe car les tumeurs peuvent être multiples et sont fréquemment de petite taille, bénéficie de la TEP/TDM en plus de l'IRM qui ne peut caractériser les petites lésions. Ainsi, réaliser le bilan de l'extension initiale est une aide précieuse pour le chirurgien, lui permettant d'affiner son geste et de diminuer les risques de récurrence post-opératoire.

L'iode-123 a fait l'objet de demande de mentions obligatoires concernant le profil de sécurité. Cet iode-123 irradie moins que l'iode-131 utilisé pour les traitements des métastases des cancers de la thyroïde ou des récurrences. Ainsi, l'iode-123 est l'agent de diagnostic, puisque la thyroïde incorpore l'iode. La notice précise donc désormais que l'apport en sodium de l'iodure-123 de sodium est négligeable. Une précision explique également les mesures à prendre en cas d'ingestion du flacon multidoses entier par un seul patient, à savoir par le blocage immédiat de la fixation de la thyroïde et l'augmentation de la diurèse.

En revanche, la révision des rapports bénéfice/risque des produits de diagnostic est un sujet qui peut susciter davantage de discussions. Les experts radiologues du Groupe de travail s'accordent à considérer que Microtraste Pâte Orale, du sulfure de baryum pour l'imagerie radiologique conventionnelle de l'œsophage, n'a probablement plus sa place dans l'arsenal diagnostique.

Monsieur DEKORWIN

Les chirurgiens ont cependant parfois besoin de ces clichés.

Monsieur TALBOT

Les radiologues précisent que d'autres produits plus récents sont mieux adaptés. En outre, le nombre d'indications de l'exploration radiologique conventionnelle de l'œsophage a diminué, au bénéfice de l'endoscopie en particulier. Suite à l'avis de nos experts radiologues, le laboratoire est donc invité à démontrer le bénéfice-risque de son produit à la lumière de données récentes. Pour autant, ce produit n'est pas supprimé et l'analyse bénéfice/risque sera revue par le Groupe au vu des arguments et des preuves produits par le laboratoire et sera ensuite soumise à la Commission d'AMM.

15. HOMEOPATHIE

Madame FOURASTE

Trois demandes d'AMM nous ont été faites : nous avons émis une mesure d'instruction relative à une demande de dilution supplémentaire par la toxicologie pour l'Urarthone, médicament utilisé pour les douleurs d'origine rhumatismale et dans la goutte. Nous avons également émis une mesure d'instruction pour insuffisance au niveau pharmaceutique pour le Crataegus Complexe. La troisième demande, Cistus Canadensis Complexe, a fait l'objet d'un avis favorable, qui prendra le nom de LERGIPAX, médicament traditionnellement utilisé dans le traitement d'appoint de certaines manifestations allergiques, notamment le rhume des foins.

Les autres dossiers des laboratoires Lehning-concernaient des enregistrements, avec un avis favorable pour le Scrophularia nodosa et deux sursis à statuer dans l'attente de l'évaluation toxicologique.

Les dossiers présentés par le laboratoire Weleda étaient également des enregistrements : tous sont en sursis à statuer.

Concernant les laboratoires Boiron, plusieurs autorisations de mise sur le marché étaient demandées, dont un suppositoire, ce qui est une rareté en homéopathie, avec Chamomilla vulgaris. Son indication thérapeutique concerne les troubles attribués à la dentition chez le nourrisson, douleurs à la dentition, irritabilité, joues rouges. Nous avons donné un avis favorable.

Concernant le sédatif PC, médicament pourtant connu, nous avons émis un projet de rejet. En effet, la souche utilisée n'est pas justifiée dans l'indication revendiquée.

Les trois autres dossiers présentés par les laboratoires Boiron pour des AMM étaient trois teintures mères. Tous les dossiers n'ont pas été évalués en toxicologie ; aussi, ils sont en attente. Un médicament proposé concerne des ovules, l'Endhométrol : un avis favorable a été proposé, après une étude ayant débuté en 2004. L'indication thérapeutique revendiquée est le traitement des infections vaginales (leucorrhées non infectieuses, irritations vaginales et prurits vulvaires). Nous avons proposé un avis favorable. Tous les autres dossiers des laboratoires Boiron sont soit en sursis à statuer soit en mesure d'instruction. Nous avons en revanche rejeté Myrtillus, cette souche n'ayant pas d'indication homéopathique.

Ensuite, trois poconéols ont été traités : l'un est en sursis à statuer, un est en mesure d'instruction, un est en projet de rejet. Le poconéol n°25 a reçu un avis favorable : il est utilisé dans les maux de gorge.

Pour Endhométrol, l'indication thérapeutique revendiquée est le traitement des infections vaginales leucorrhées non infectieuses, irritations vaginales et prurits vulvaires.

Monsieur DEKORWIN

Pour quelle raison un seul des trois poconéol est-il retenu ?

Madame FOURASTE

Le poconéol numéro 67 est en projet de rejet au motif que la souche allouée n'a pas d'indication thérapeutique homéopathique telle que le laboratoire le revendique. L'avis favorable provient du fait que les souches utilisées correspondent. Le troisième poconéol est en mesure d'instruction car il revendique une indication chez l'enfant et nous avons estimé que cela n'était pas possible : ainsi seule l'indication pour l'adulte est accordée.

Monsieur DEKORWIN

Quelle est la base de l'argumentaire scientifique pour les infections génitales non infectieuses ? Une étude clinique a-t-elle été menée ?

Madame FOURASTE

Aucune étude clinique n'est menée en homéopathie. Seule la tradition d'utilisation prévaut.

Monsieur VITTECOQ

Compte tenu de la discussion s'étant tenue ce matin à ce sujet et de la position de notre Directeur général, je vous propose que nous ré-abordions ce point lors du séminaire. En effet, la Commission du bénéfique/risques est interpellée au sujet de l'homéopathie.

Monsieur MARZIN

Je ne comprends pas le motif de la décision concernant Lavandula Vera : en page 30 nous pouvons lire qu'il s'agit d'un « *médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des infections respiratoires* ». Vous signalez en outre que le libellé de l'indication thérapeutique est insuffisamment précis et couvre des infections différentes, y compris des infections ayant un caractère de gravité. L'objection majeure que le Groupe de travail met en avant est l'absence de justification de l'usage homéopathique apportée par le laboratoire. Votre document précise que l'unique référence présentée démontre clairement un usage phytothérapique dans l'indication des pathologies respiratoires infectieuses itératives. Vous concluez avec un sursis à statuer : face à une telle objection majeure, un projet de rejet devrait être décidé.

Madame FOURASTE

Tant que toutes les personnes devant rendre un avis ne l'ont pas produit, un projet de rejet ne peut pas être décidé. Nous restons alors avec un sursis à statuer dans ce cadre. Si par exemple la toxicologie donne son feu vert, un projet de rejet sera émis puisqu'une objection majeure a été soulevée en clinique. Nous devons cependant attendre l'avis de la toxicologie pour tout dossier avant de pouvoir nous prononcer.

Monsieur MARZIN

Quel que soit l'avis de la toxicologie et du groupe pharmaceutique, ce dossier sera au demeurant frappé par un projet de rejet.

Madame FOURASTE

Cette décision n'interviendra au demeurant qu'après prise de position de la toxicologie.

Monsieur MARZIN

Que se serait-il passé si le laboratoire était parvenu à trouver deux publications de plus de 15 ans ? Auriez-vous levé l'objection majeure auquel cas ?

Madame FOURASTE

Les références que nous acceptons ne se limitent jamais à une, plusieurs références doivent en effet se recouper. Toutefois, dans le cas dont nous parlons, une deuxième publication de plus de 15 ans ne ferait assurément pas surface aujourd'hui.

Monsieur MARZIN

Je m'alarme cependant du traitement d'une infection pulmonaire par la phytothérapie.

Monsieur VITTECOQ

Nous parvenons tous ici à la fin de nos mandats. Nous avons de nombreux défis à relever, je pense que nous ne devons pas débattre d'une telle question de procédure lors d'une de nos dernières séances de Commission d'AMM.

Je vous propose d'approuver les propositions du Groupe de travail Homéopathie.

La séance est levée à 12 heures 32.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président :

Mme Véronique ANDRIEU
M. Jean-François BERGMANN

<u>MEMBRES TITULAIRES</u>	MEMBRES SUPPLEANTS
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	M. François PEIN
M . Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jean-François BERGMANN	
	M. Jean Dominique DE KORWIN
M. Michel BIOUR	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Robert COHEN	M. Rémy GAUZIT
M. Bertrand DIQUET	M. Bernard ROUVEIX
MME Isabelle FOURASTE	
Mme Anne GAYOT	
M. Christian JACQUOT	M. Alain BAUMELOU
M. François LIARD	
	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	
M. Charles MASSON	
M. Jean OUSTRIN	M. Jean-Noël TALBOT
M. Jean-Louis PRUGNAUD	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	M. Thierry TRENQUE
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	
REPRESENTANTS DES ACADEMIES	
M. Jean-Paul GIROUD	
PRESIDENTS DE COMMISSIONS	

Commission de Contrôle de la Publicité : Vice président : M. Gérard LAIRY

Membres de droit

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

Invitées : la représentante de l'HAS

DOSSIER : SAGES FEMMES

Mme Catherine DAMASE-MICHEL (expert du Groupe de travail sur l'incidence des médicaments sur la reproduction, la grossesse et l'allaitement)