

Commission d'AMM du 8 novembre 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 8 heures et 59 minutes.

M. VITTECOQ : Merci de votre présence. On a largement le quorum.

EVALUATEUR DE L'ANSM : Les liens d'intérêt ont été détectés avant la séance.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°526 du 25 octobre 2012**

M. BAUMELOU : Je n'ai pas compris pourquoi l'intervention de M. DE KORWIN sur la Prescription Médicale Facultative (PMF) était rapportée dans ce procès-verbal alors que les deux interventions de M. LIARD et de moi-même sur la politique de la PMF ne sont absolument pas résumées, même en une phrase.

EVALUATEUR DE L'ANSM : Sur l'enregistrement de la dernière séance, vous n'aviez pas mis votre micro donc on n'a pas pu le retranscrire.

M. BAUMELOU : Je peux vous le retranscrire tout de suite : il n'y a pas de politique d'automédication et de prescription médicale facultative dans cette agence.

C'est en bas de la page 11. Vous avez l'intervention de M. DE KORWIN : « Cela me paraît très bien que l'on revoie la fiche de bon usage qui a été faite par le groupe de travail automédication il y a quelques années. » C'est très bien. Par contre, il y a eu deux interventions, sans micro semble-t-il, à la fois de M. LIARD et de moi-même sur le fait que l'on regrette que...

M. LIEVRE : Pourtant c'est repris dans le verbatim. Je l'ai regardé. En fait, j'avais dit quelque chose... Vos propos sont repris dans le verbatim que l'on a reçu.

EVALUATEUR DE L'ANSM : C'est exact, je me souviens. Ceci dit, on va le mettre dans le procès-verbal.

Par ailleurs, Mme DENNINGER m'a informé tout à l'heure qu'elle ne figurait pas dans la liste des présents alors qu'elle l'était. Donc, il faut corriger.

(Après vérification, Mme DENNINGER était absente à la commission d'AMM du 25 octobre 2012).

M. VITTECOQ : Avec ces modifications, le procès-verbal est approuvé.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le *Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)* lors de la réunion du 15 au 18 octobre 2012**

M. DEMOLIS : J'ai deux dossiers à vous rapporter.

Le premier concerne un produit de contraste : le florbétapir. Le florbétapir est une molécule fluorée qui a la propriété de se fixer sur les plaques bêta-amyloïdes que l'on observe au cours de la maladie d'Alzheimer.

Ce médicament est proposé à la mise sur le marché en procédure centralisée pour être un outil d'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Il y avait eu un gros débat sur la façon dont ce produit pouvait être utilisé dans le contexte actuel de prise en charge de la démence d'Alzheimer et sur la façon dont il fallait absolument prendre garde à rédiger l'indication et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Ce produit a été étudié avec, d'une part des évidences expérimentales dures hors contexte clinique courant où l'on a pu observer qu'effectivement, cela se fixait *in vitro* sur des plaques bêta-amyloïdes comme l'on s'y attendait. Il y avait une certaine corrélation *in vivo* entre la captation du florbétapir dans la substance grise corticale et la présence de plaques amyloïdes. Ainsi, il y avait une preuve de concept. D'autres produits comme cela vont également arriver probablement dans les années qui viennent. C'est un domaine sur lequel il y a pas mal de recherches et d'avancées.

D'autre part, on a une étude pivot également intéressante. Vous imaginez combien c'est difficile à faire. On a pris 59 patients atteints de démence qui étaient en fin de vie. Il fallait recueillir des consentements de patients qui avaient accepté que l'on se livre à une autopsie pour vérifier *post mortem* des données qui avaient été obtenues avec le florbétapir.

Pourquoi des patients en fin de vie ? Parce que l'on voulait que le moment entre le recueil des données *post mortem* et l'examen soit le plus court possible. Malheureusement pour le patient, il nous fallait donc des gens qui n'étaient pas promis à survivre une vingtaine d'années parce que sinon l'étude était impossible.

On a observé une spécificité de 100 % et une sensibilité de l'ordre de 92 %. Tout ce dossier nous pose la vraie question qui concerne le pouvoir prédictif positif et le pouvoir prédictif négatif. On se retrouve dans des populations où, suivant la façon dont vous recrutez, vous allez pouvoir changer la spécificité et la sensibilité. Si vous ne recrutez que des gens chez qui le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est hautement vraisemblable, vous n'avez aucune chance de voir quoi que ce soit en termes de spécificité, par exemple. Le problème est que l'on a recruté comme on a pu. Puis, il y avait une étude chez 47 volontaires sains jeunes dont on était certain qu'a priori, ils n'avaient pas de plaques amyloïdes et dont aucun n'a présenté de fixation du florbétapir.

M. VITTECOQ : Pourquoi on a pris des jeunes ?

M. DEMOLIS : On a pris des jeunes pour être sûr qu'ils n'avaient de plaques. Si chez eux on avait vu des fixations – on n'aurait pas pu les autopsier ni les exécuter pour aller voir ce qu'ils avaient dans leur cerveau – cela posait problème.

M. LIEVRE : La sensibilité et la spécificité ne dépendent pas tellement de la population. C'est la Valeur Prédictive Positive (VPP) et la Valeur Prédictive Négative (VPN) qui vont dépendre étroitement de la composition, de la prévalence de l'affection dans la population étudiée. Toutefois, a priori, en soi, la sensibilité et la spécificité sont des propriétés intrinsèques du test. Après, c'est l'utilisation que l'on peut en faire qui va changer en fonction de la population sur laquelle on l'applique.

M. DEMOLIS : Vous avez raison. On n'est pas certain que l'on est en situation d'estimer la spécificité et la sensibilité de façon intéressante dans la mesure où l'on a beaucoup de mal à recruter des populations a priori sur des effectifs aussi limités, avec des conditions aussi drastiques, où l'incertitude diagnostique est exactement le reflet de ce qui serait dans l'utilisation du test en pratique courante. Du coup, la précision que l'on a pour estimer la spécificité et la sensibilité fait que si l'on a des populations qui ne sont pas bien représentatives, on risque d'avoir des intervalles de confiance relativement larges. C'est plutôt cela que je voulais dire.

On a fait une étude longitudinale chez 142 sujets qui présentaient soit un état cognitif normal, soit un état de *Mild Cognitive Impairment (MCI)* ou dégradation modérée des fonctions cognitives, soit une maladie d'Alzheimer. On a fait les images. Les patients étant suivis pendant trois ans. On a regardé ensuite avec des outils de diagnostic clinique si le diagnostic se confirmait, si ces sujets progressaient seulement vers l'Alzheimer.

Vous voyez ce que l'on obtient en termes de spécificité et de sensibilité. On est loin d'avoir une méthode qui permet de dire à un patient si oui ou non ce que l'on voit sur son cerveau en matière de présence de plaques est quelque chose qui permet de dire certainement qu'il a un Alzheimer ou pas. Au fond, c'était couru d'avance. Les plaques bêta-amyloïdes, de toute façon, on sait qu'il peut y en avoir d'abord chez des sujets qui vieillissent normalement et chez des sujets qui ont des maladies qui ne sont pas des maladies d'Alzheimer. Il est rare d'avoir un vrai Alzheimer sans avoir de plaques.

Cela se voit dans l'opinion favorable qui a été donnée. L'indication est : « Indiqué pour l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques séniles bêta-amyloïdes dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer ou pour d'autres causes de déficience cognitive. Amyvid doit être utilisé conjointement à une évaluation clinique. » C'est du bon sens.

Là où il y a eu une petite bagarre, c'est que beaucoup de gens acceptaient que l'on mette dans le RCP qu'un résultat négatif (sans plaques) était peu compatible avec le diagnostic d'Alzheimer. Puis, une partie des membres du *CHMP*, dont moi, ont insisté pour que, si l'on disait cela dès l'indication... C'est une référence aussi au fait que ce n'est pas parce que vous avez vu des plaques que votre patient a un Alzheimer. J'aurais été très mal à l'aise avec un RCP qui aurait dit : « Pas de plaques, pas d'Alzheimer. Stop. » Les gens qui utilisent cela sont très avertis. Si je lis cela et que je lis cela simplement, j'ai envie de terminer le paragraphe en disant : « Plaques égal Alzheimer. » Il y a un bémol. Par conséquent, on renvoie aux sections 4.4 et 5.1 qui disent très clairement que quand on a vu des plaques, on n'a pas fait le diagnostic d'Alzheimer.

Alors, vous allez me dire à quoi sert ce truc finalement. Pourquoi est-ce qu'on l'a mis sur le marché ? On l'a mis sur le marché d'une part parce que dans l'état actuel des connaissances, c'est vrai que cela répond à une question sans intérêt pragmatique énorme pour le patient. Vous avez un patient qui est dément. Vous lui dites : « Je vous rassure, vous n'avez pas d'Alzheimer » ... et alors ? Vous avez quelqu'un chez qui vous trouvez des plaques. Vous lui dites : « Vous avez peut-être un Alzheimer mais je n'en suis pas totalement sûr. » ... et alors ?

Pour l'instant, cela va uniquement servir à améliorer le recrutement dans des études cliniques et à permettre – si l'on veut mettre au point un traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer, par exemple, ou une prise en charge spécifique de l'Alzheimer et pas d'une autre démence – d'éviter d'inclure des patients qui risquent de confondre la population et de faire un bruit de fond qui ne va pas permettre de répondre à la question de façon efficace.

Après, on ne sait pas. Peut-être que dans dix ans ou dans cinq ans, cela va tout d'un coup avoir une utilité. N'empêche que c'était le moment de le mettre sur le marché. Ce n'est pas parce qu'aujourd'hui, pour le patient, dans le cadre de sa prise en charge clinique dans le couple qu'il forme avec un praticien, ce n'est pas d'une inutilité flagrante qu'il faut dire non. On a considéré que l'on pouvait dire oui. On mettait sur le marché un test diagnostique qui peut être utilisé pour le bien de la recherche et peut-être plus tard pour le bien des patients. De toute façon, c'est extrêmement bien toléré. Ce n'est pas cela le souci.

Finalement, il y a eu une opinion positive du *CHMP* par consensus après cette bagarre autour de la façon dont on libellait l'indication.

M. BAKCHINE : Etant impliqué directement dans la prise en charge de patients, je trouve que c'est une très bonne décision. Il faut insister sur le fait que ce type d'examen n'est d'aucun intérêt pour les formes démentielles de maladie d'Alzheimer. Aujourd'hui, pour un patient qui a une démence d'Alzheimer (des troubles cognitifs qui répondent aux critères de démence), en gros, le diagnostic est fait sur une convergence d'arguments pour lesquels une scintigraphie peut éventuellement aider à débrouiller des cas à présentation difficile avec d'autres variétés de démence comme, par exemple, une forme atypique de démence fronto-temporale, une maladie à corps de Lewy...

Ce type d'examen est surtout destiné – c'est vraiment important de bien comprendre cela – pour le futur de la prise en charge et des essais thérapeutiques de cette affection. Aujourd'hui, on n'a pas vraiment de *gold standard* clinique pour cette affection-là ni même de *gold standard* en termes d'imagerie morphologique. L'Alzheimer, et surtout les formes prodromiques (avant que les gens ne développent une démence), pour ces patients-là, cela repose vraiment sur une convergence d'éléments pour lesquels on n'a aucune certitude. Lorsque l'on vous développe des molécules qui sont des *disease modifying drugs*, s'il y a les molécules qui veulent avoir un effet non pas sur les symptômes de la maladie mais sur son développement en termes physiopathologique, c'est fondamental d'avoir des cohortes de patients qui soient les plus pures possibles.

Or, plus on est à un stade précoce, plus il est difficile de différencier les différentes formes de démence qui, sur des stades initiaux, peuvent avoir beaucoup de symptômes communs. C'est là où il est très important d'avoir des éléments de cette nature-là. La grosse difficulté aussi – toujours pour ces stades prodromiques précoces – est : quel va être le référentiel diagnostique si l'on veut, par exemple, faire une cohorte sur des critères diagnostics ou sur l'intérêt de tel ou tel traitement ou de tel élément étape diagnostique pour les formes prodromiques ? Quel va être le critère de validité du diagnostic ?

In fine, la seule certitude que l'on ait jusqu'à aujourd'hui est le critère autopsique. Ainsi, on n'a pas de critère externe de validité. Une des difficultés, c'est que certains médecins de médecine nucléaire ou certains chercheurs impliqués dans la maladie d'Alzheimer voulaient faire de ces marqueurs-là, ces biomarqueurs de médecine nucléaire, un *gold standard* du diagnostic. C'était également très important de préciser qu'aujourd'hui, cela aide à la démarche diagnostique. Malheureusement, cela ne reste pas encore un *gold standard*.

Ainsi, il y a un progrès. Ce type de molécule est intéressant. De toute façon, cela sera utilisé de façon convergente avec d'autres éléments (les bilans neuropsychologiques, les biomarqueurs du liquide céphalorachidien, l'imagerie morphologique volumétrique). Ce type d'éléments nous permettra d'avoir des cohortes de patients qui seront les plus pures possibles. Il y a eu beaucoup de cris et de discussions – j'imagine que dans le groupe, on en a parlé sur les critères du diagnostic – Outre-Atlantique ; on parle encore de MCI. En Europe, on parle plutôt de forme prodromique. Disons que maintenant, cela converge beaucoup. L'élément important est que maintenant, dans la révision des critères du diagnostic de la maladie d'Alzheimer, tous incorporent des biomarqueurs dont les radiomarqueurs.

M. DEMOLIS : C'est exactement le ton de la discussion qu'il y avait eu au *CHMP*.

M. VITTECOQ : Je n'ai pas bien compris. On est sûr de la spécificité Alzheimer ou pas ? Par exemple, dans le domaine du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) où il y a des troubles cognitifs qui existent, on voit que les gens vieillissent – les gens sont au courant de tout parce qu'ils ont tout lu – on se pose la question de savoir s'ils n'ont pas quelque chose qui commence à évoluer. Si l'on fait ce test-là chez un patient de 50 ans qui est séropositif depuis 25 ans, cela donnerait quoi ?

M. BAKCHINE : S'il a un profil clinique qui est déjà a priori cohérent, s'il a en plus un AV 45 (un florbétapir) qui est positif, oui, cela sera un argument très fort pour dire que malheureusement, le HIV ne protège pas de l'Alzheimer.

M. THERY : C'est une question innocente parce que je ne connais pas du tout ou très peu la maladie. Je comprends très bien que ce soit extrêmement utile pour faire le diagnostic pour entrer un malade dans un essai thérapeutique. Toutefois, en dehors de cela, il n'y a pas de traitement ni de la maladie d'Alzheimer ni des autres démences. Ainsi, faire le diagnostic potentiel avec ce genre de chose chez des gens qui ont des troubles de mémoire, est-ce que cela ne risque pas de bouleverser complètement la vie d'un homme avec une incertitude au départ et une absolue inutilité ? S'il n'y a pas de traitement de ce genre de maladie, à quoi sert-t-il d'inquiéter des gens en disant : « Vous avez peut-être des plaques amyloïdes. Il y a un pourcentage de vraisemblance qu'il s'agit d'une maladie d'Alzheimer » ?

A mon avis, c'est utile quand on veut faire une étude pour entrer des malades aussi purs que possible avec une indication vraisemblable de maladie d'Alzheimer. Toutefois, en dehors de cette indication très spéciale, pourquoi utiliser cela chez les malades à tout venant puisqu'il n'y a pas de traitement ?

M. VITTECOQ : Ce n'est pas d'utiliser chez les malades à tout venant mais s'il y a vraiment une suspicion de quelque chose avec un intérêt diagnostique derrière... La question que vous posez est une question un petit peu philosophique. A mon sens, on n'a pas à bloquer le progrès des connaissances médicales. Cela fait partie des connaissances médicales. Certains tests diagnostiques font peur. Cela a été tout le problème que l'on a eu dans les premiers sérodiagnostics du Sida par exemple. On a eu du mal. D'ailleurs, le corps médical a freiné. Cela explique une partie du drame du sang contaminé ou autre. Cela faisait peur. A l'époque, on disait : « De toute façon, à quoi sert-il de savoir puisqu'il n'y a rien à proposer ? » C'est exactement ce que vous dites.

Après, il peut y avoir des utilisations déviantes. On peut imaginer que dans une famille, on va donner cela au notaire ou je ne sais pas quoi afin de... plein de trucs que l'on peut faire qui sont pervers. Toutefois, sur le fond, on est dans l'acte médical. Ainsi, si cela aide au diagnostic, c'est certainement utile.

M. BAKCHINE : Tout d'abord, ce n'est pas vrai que l'on ne peut rien faire. Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas de médicament curateur qu'il n'y a pas une possibilité d'organiser une prise en charge pour ces patients. Pour des patients et leurs familles, il est extrêmement important de savoir dans quel cadre ils se trouvent. Il s'avère que les profils évolutifs de ces démences sont parfois extrêmement différents en termes à la fois de sévérité et d'adaptation du patient à une vie encore à domicile. Il s'agit de pouvoir informer le patient et son entourage du devenir de la façon la plus précise possible. C'est tout de même un élément de réponse.

Par ailleurs, l'organisation des soins dépend du diagnostic. Même si aujourd'hui, il n'y a que des traitements symptomatiques dont l'efficacité est pour le moins faible, ce n'est pas inutile d'avoir un diagnostic le plus précis possible. Toutefois, encore une fois, je ne connais personne qui emploie de l'imagerie de médecine nucléaire pour un diagnostic de routine de maladie d'Alzheimer. C'est absolument aberrant. Cela n'a aucun intérêt.

M. TRINH-DUC : Je n'ai peut-être pas bien compris mais en fait, c'est plutôt un test d'élimination qui permet de dire : il y a peut être ou il n'y a pas. Cela ne permet pas de faire le diagnostic mais d'éliminer si l'on ne retrouve pas de plaques.

M. DETILLEUX : A l'heure actuelle, ce n'est qu'un outil de connaissance donc de recherche. La vraie question est d'empêcher son mésusage dans un domaine extrêmement sensible et marqué de beaucoup de réactions émotionnelles parfaitement compréhensibles. La grande question pour l'Agence n'est pas l'autorisation qui est légitime mais le bornage de son usage pour éviter des excès ou des espoirs infondés. Ce sera dans une deuxième étape je suppose.

M. BAKCHINE : Le bornage est déjà très pratique. C'est un examen *Positron Emission Tomography (PET)-scan* donc déjà, il faut pouvoir y accéder. Cela est déjà une limite. Il y a le coût de la molécule qui est également... Très clairement, le risque de déviance est absolument infime. Le RCP tel qu'il est là est assez satisfaisant pour éviter cette dérive.

M. DEMOLIS : Le deuxième dossier est un dossier brûlant.

Qsiva est une association fixe de phentermine et de topiramate. La Suède était rapporteur, la France corapporteur. La *Food and Drugs Administration (FDA)* en cours de procédure avait donné une opinion favorable à l'usage de ce médicament.

La phentermine est au quart de la dose qui est donnée aux Etats-Unis où elle est autorisée pour faire maigrir les gens et le topiramate est au dixième de la dose à laquelle il est utilisé en Europe dans des indications qui n'ont rien à voir (l'épilepsie par exemple).

L'indication demandée était : comme adjuvant à la réduction calorique et à l'activité physique pour traiter l'obésité et pour induire une perte de poids ou le maintien d'une perte de poids chez l'adulte. Ainsi, il s'agit d'un traitement amaigrissant à base de phentermine et de topiramate à petites doses mais des doses qui sont tout de même significatives.

C'était recommandé chez des obèses avec un *Body Mass Index (BMI)* au-delà de 35 kg/m² ou au-delà de 30 kg/m² avec des comorbidités cardiovasculaires, par exemple.

C'était proposé pour être utilisé uniquement par des praticiens expérimentés dans l'usage de ce genre de traitement. Vous imaginez à quel point le sujet pouvait être brûlant.

Cela fait maigrir. Il n'y a pas de discussions là-dessus. Cela fait maigrir au moins autant et même probablement plus que les traitements que l'on a vus. C'est un traitement proposé en traitement prolongé. Cela peut aller jusqu'à deux ans. Quand vous maintenez les gens sous traitement, la perte de poids se maintient. Les pertes de poids sont assez significatives.

Il y a la petite dose et la forte dose qui ont fini par être en discussion au niveau du *CHMP*. La plus faible des deux doses paraît à peu près aussi efficace que la forte dose. La forte dose peut récupérer un peu plus de patients pour les faire maigrir mais on a forcément, à proportion de la dose utilisée, plus de soucis sur la tolérance. C'est statistiquement significatif.

Il y a des inconnus. Premier inconnu : comme toujours avec ces traitements-là, on ne sait pas très bien ce qui va se passer quand on va arrêter le traitement. Est-ce que les gens vont tout d'un coup repartir comme des élastiques à récupérer leur poids d'avant, voire même le dépasser allègrement et que l'on va être obligé de leur en redonner ? Ou alors, est-ce qu'il faut leur en donner indéfiniment toute leur vie ? On ne sait pas très bien comment freiner ; mais n'empêche que tant qu'on le donne, cela fait perdre du poids.

Quel est exactement le profil d'effets indésirables de ce médicament surtout dans la population où l'on se propose de l'utiliser ?

Cela fait baisser la pression artérielle systolique et légèrement monter la fréquence cardiaque.

Tout le débat que l'on avait – M. LECHAT était le corapporteur de ce dossier – c'était de dire : ce que l'on voit là, ce sont des moyennes. Ce qui nous intéresse c'est que, même si souvent, en moyenne, les patients ne changent pas beaucoup leurs fréquences cardiaques avec ce médicament, il y a des variances qui ne sont pas présentées. Il est possible que cela fasse monter la fréquence cardiaque d'un certain nombre de patients et qui sont peut-être justement les patients chez qui l'on ne veut pas que ça monte. Il n'y a pas que la fréquence cardiaque.

Il y a un risque psychiatrique à l'usage de ce médicament. On a observé dans les essais des troubles du comportement, des troubles de l'humeur... On ne sait pas du tout ce que cela donne quand on arrête, éventuellement brutalement. On n'a pas assez de patients pour suivre cet effet indésirable.

Il y a un effet tératogène du topiramate qui est bien connu. Il faut absolument border – si l'on met ce médicament sur le marché – son usage avec un programme de prévention des risques extrêmement serré. On se dit que l'usage hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) nous fait peur, y compris dans les médicaments qui sont indiqués clairement pour faire perdre du poids. L'usage hors AMM est une espèce d'usine à profit et à malentendu pour ce genre de médicament.

Une fois tout cela mis dans un paquet, l'idée était : est-ce que l'on en a assez pour le mettre sur le marché, pour dire que le bénéfice / risque est positif ?

Vous aviez deux sortes de gens. Les gens qui suivaient le corapporteur, qui étaient en majorité, disaient : « Il nous faut des études prolongées qui nous montrent que dans un usage avec la dose que l'on entend donner chez les patients qui sont dans la cible que l'on entend traiter, le médicament est effectivement innocent ou assez innocent sur le plan cardiovasculaire mais aussi sur le plan psychiatrique pour que l'on puisse envisager son AMM. Cette information doit être recueillie avant l'AMM. »

Puis, vous aviez des gens qui, à l'instar de la *FDA*, ont considéré que ce médicament faisait perdre du poids, que chez des grands obèses, on gagne plein de choses. On gagne dans la prise en charge psychologique, dans les dégâts qui peuvent provoquer la grande obésité ; peut-être même que l'on gagne à

contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires. Toutefois, on n'a pas d'étude prospective sur l'avenir cardiovasculaire de ces patients-là. C'est un vœu pieux. Donc, ça vaut le coup de mettre ce médicament sur le marché. Les risques sont hypothétiques. On peut tout aussi bien essayer de les suivre après que le médicament aurait été mis sur le marché. C'était la position du rapporteur.

Finalement, le *CHMP* (avec une très large majorité : 23 voix contre 9) a décidé que l'étude était indispensable en pré-AMM. Quand on a dit cela, ils ne vont pas la faire la semaine prochaine. Ainsi, c'est une opinion défavorable du *CHMP*.

On sait déjà que le laboratoire va faire appel. Vous avez tout le débat sur un médicament qui a démontré un effet absolument indiscutable, qui se maintient à long terme tant qu'on le donne mais pour lequel on a de gros doutes sur la sécurité.

Au fond, la question de sécurité que l'on se pose est aussi une question d'efficacité. Ce qui est très troublant dans ce dossier, c'est que les gens qui étaient favorables à son approbation considéraient que cela pouvait être profitable sur le plan des risques et notamment des risques cardiovasculaires alors que ceux qui étaient défavorables se méfiaient du fait que cela puisse être éventuellement nuisible sur le plan cardiovasculaire. L'argument d'efficacité qui emportait la conviction des positifs était le doute de sécurité qui empêchait les négatifs d'approuver le médicament. C'est assez curieux mais cela reflète bien le gros trou qu'il y a dans le dossier pour essayer de savoir ce que va faire ce médicament sur le plan cardiovasculaire.

M. LIEVRE : Le groupe cardio-thrombose s'est penché sur ce dossier qui lui avait été soumis. Effectivement, ce que vous souligniez est très vrai pour la fréquence cardiaque qui est un facteur de risque cardiovasculaire avéré. Il y a une proportion nettement supérieure de patients dans le groupe Qsiva (par rapport au groupe placebo) dont la fréquence augmente de plus de dix battements par minute. C'est considérable. D'autre part, elle fait baisser la pression artérielle mais cela, c'est à un an.

Chez les patients qui continuent le traitement pendant deux ans – on dispose heureusement d'une étude de deux ans – on voit que l'effet sur la pression artérielle disparaît. En fait, il est maximum au moment où la perte de poids est maximum. Puis après, quand la perte de poids se maintient, l'effet sur la pression artérielle a tendance à disparaître. Est-ce que la baisse de pression artérielle est due uniquement à la perte de poids ? On sait que perdre du poids fait baisser la pression. Ensuite, on voit apparaître des effets qui pourraient être ceux de la phentermine qui est quand même une amphétamine. Quand on regarde les formules phentermine et amphétamine, c'est extrêmement voisin. En administration aiguë, de toute façon, la phentermine augmente la pression artérielle.

Ainsi, on peut se demander s'il n'y a pas un masquage de cet effet au début, dû à la perte de poids qui est effectivement considérable. Puis, après, on voit changer les choses mais à ce moment-là, au détriment du risque cardiovasculaire. C'est l'analyse que l'on a faite de ce point de vue.

En ce qui concerne la perte de poids et le risque cardiovasculaire, il y a une étude très récente qui vient de paraître. C'était chez des diabétiques je crois. C'est une étude randomisée de forte puissance. Il y a un groupe qui a été très accompagné sur le plan diététique et de l'exercice physique. Ce groupe a perdu du poids, a amélioré la diététique. L'étude a été faite pour montrer quelque chose sur le plan cardiovasculaire. Elle a été arrêtée pour futilité après plus de trois ans de suivi. Il n'y avait aucune tendance à l'amélioration du pronostic cardiovasculaire. C'est peut-être parce que c'étaient des patients qui avaient déjà beaucoup d'atteintes cardiovasculaires avérées au moment de leur inclusion. Est-ce que c'était trop tard pour influencer ? Il y a déjà leur diabète.

C'est un argument qui vient à l'encontre de l'argument de dire : « Finalement, le poids est un critère de substitution par rapport au risque cardiovasculaire. » C'est probablement faux malheureusement.

M. BERGMANN : Est-ce que l'on dispose ou est-ce que l'on a demandé des informations concernant les risques valvulaires ou d'HyperTension Artérielle Pulmonaire (HTAP) ?

M. DEMOLIS : Cela aussi a été débattu. Quand on regarde l'évidence préclinique : l'action du médicament sur les différents récepteurs, notamment le sérotoninergique – et puis la phentermine est un médicament connu – le risque de valvulopathie ou d'hypertension artérielle pulmonaire est tout à fait négligeable. Ce n'est pas là que se trouve le problème pour des raisons purement pharmacologiques. C'est une question qui a été posée jusqu'au dernier tour. Finalement, on a décidé que l'on n'en faisait plus une objection majeure au dossier.

M. BERGMANN : Je me souviens de Médiator qui nous a expliqué que pharmacologiquement, le risque d'atteinte valvulaire ou de HTAP était tout à fait négligeable.

M. LIEVRE : Médiateur qui est un amphétaminique justement, n'est pas responsable en lui-même ni de l'effet valvulaire ni de l'effet sur l'hypertension artérielle pulmonaire. C'est vrai que la phentermine n'a pas d'effet agoniste 5HT2B.

L'étude qui était parue en 2000 dans *Circulation* dont faisaient l'objet beaucoup de dérivés de l'amphétamine (dont la phentermine) a démontré qu'il n'y avait pas d'activité 5HT2B avec la phentermine. On n'a pas identifié dans le métabolisme de la phentermine de la norfenfluramine qui était le responsable de l'effet du benfluorex.

M. DIQUET : Le rationnel d'associer ces deux molécules reposait sur une synergie en termes de mécanismes d'action ou est-ce qu'il s'agissait de parier sur l'équivalent d'une interaction pharmacocinétique qui reviendrait à booster l'amphétamine *in situ* ?

M. DEMOLIS : Les deux, avec en plus l'espoir que le topiramate permettrait de compenser certains des effets indésirables de l'amphétamine et de produire à la fin un médicament qui serait neutralisé sur le plan notamment des risques cardiovasculaires, en tout cas des effets cardiovasculaires à court terme. C'était cela le rationnel.

Dans l'étude que l'on est en train d'exiger et que les Américains ont demandée – le laboratoire devra la faire s'il veut revenir demander une AMM en Europe – on demande un suivi régulier à la *baseline* pendant toute la durée du traitement et y compris à l'arrêt du traitement, non seulement des examens cardiologiques mais également des échographies et une attention particulière aux valves et aux pressions droites. C'est demandé en pré-AMM.

M. LIEVRE : Dans le dossier, il y a une étude échocardiographique également qui ne montre strictement rien.

M. BERGMANN : "Celui qui prend un coup de sabot est un imprudent, celui qui en prend deux est un imbécile". On ne peut pas ne pas se souvenir de l'histoire. On ne va pas recommencer à dire : « Ah oui, mais il y a une étude qui nous dit que... » C'est maintenant qu'il faut exiger les données de sécurité nécessaires.

M. DEMOLIS : C'est fait.

M. BERGMANN : C'est important qu'il y ait des données échographiques dans les études complémentaires demandées parce que sinon ce serait illisible, incompréhensible.

M. LIEVRE : On va plus loin. Il a été conclu par le groupe cardio-thrombose qu'il faut une étude d'efficacité sur le plan cardiovasculaire qui démontre qu'il y a une diminution du risque cardiovasculaire lors de la perte de poids induite par ce produit ; donc une étude de grande taille, beaucoup de puissance.

L'étude demandée par la *FDA* est malheureusement une étude de non-infériorité avec une borne dont je ne sais pas exactement à quel endroit elle va être située. C'est une étude qui ne démontrera pas l'efficacité sur le risque cardiovasculaire mais qui démontre juste qu'il n'y a pas trop d'effets négatifs.

M. BAUMELOU : Je suis étonné de ce que dit M. LIEVRE. La perte de poids n'a pas qu'un intérêt sur le plan cardiovasculaire. Elle a des intérêts sur le plan osseux et sur l'état général. Pourquoi obliger un laboratoire à démontrer une diminution du risque cardiovasculaire lorsqu'il montre une perte de poids ?

M. LIEVRE : C'est son argument principal. Il ne faut pas oublier que l'étendue des effets indésirables neuropsychologiques est très grande. Donc, cela vient compenser ; si l'on n'a à mettre en face qu'une perte de poids, c'est bien difficile de dire que le rapport bénéfice / risque est favorable. Par contre, si en plus on peut dire : « Cette perte de poids s'accompagne d'une amélioration du statut cardiovasculaire », alors là, on fait pencher la balance du bon côté pour le rapport bénéfice / risque. Le dossier de la firme est monté comme cela finalement.

M. BAUMELOU : Est-ce que la chirurgie bariatrique a démontré une efficacité sur la diminution du risque cardiovasculaire ?

M. LIEVRE : Il y a longtemps, oui. Il y a une vieille étude qui s'appelle *POSH* dans laquelle on avait fait une dérivation iléale. C'était avant la chirurgie bariatrique que l'on connaît aujourd'hui. C'était extrêmement drastique. Cela abaissait beaucoup les lipides sanguins et s'était traduit par une amélioration de la survie. Avant les statines, c'est la première étude dont on a disposé pour montrer qu'en agissant de cette façon, au moins sur les lipides sanguins, on améliorait le pronostic cardiovasculaire. *POSH* est resté unique. De toute façon, la chirurgie pratiquée là était assez drastique. Il y a eu quelques interventions de suppression de l'intervention initiale qui ont été faites. Cela posait beaucoup d'autres problèmes. Toutefois, sur le plan cardiovasculaire, cela a été efficace.

M. BERGMANN : Récemment, un grand papier (*New England*) montrait que la chirurgie bariatrique avait, en termes d'apparition des risques métaboliques, un effet évident. Le problème ici serait qu'un gain légitime, obtenu par la baisse de poids en termes métabolique et cardiovasculaire, soit gommé par un effet délétère iatrogène du médicament et que l'on arrive à une perte de poids sans gain métabolique ou cardiovasculaire. Ce que l'on gagnerait sur l'état général, on le perdrait sur l'iatrogénie du médicament. A ce moment-là, la non-infériorité ou l'absence de bénéfices serait finalement une mauvaise nouvelle. Si l'on fait maigrir les gens, ce n'est pas uniquement pour leur aspect. C'est aussi pour les risques.

M. TRINH-DUC : Si un patient qui fait 160 kg passe à 145 kg, est-ce qu'à 145 kg, il est beaucoup plus protégé qu'à 160 kg ? Que dit la *FDA* et qu'avez-vous dit par rapport à la pertinence clinique de l'effet ?

M. DEMOLIS : Ce qui compte, c'est ce qui est perdu. J'ai toujours derrière la tête : est-ce que c'est perdu pour longtemps ? C'est-à-dire que si les gens perdent 15 kg, cela peut être une bonne nouvelle si ce n'est pas pendant un an ou deux ans ou six mois sinon cela n'aurait aucun intérêt. Première chose.

Deuxième chose, un groupe d'experts s'est réuni à Londres pour nous donner leur opinion sur ce dossier. C'étaient des gens habitués à la prise en charge de l'obésité. Il y avait aussi des cardiologues. Ces gens-là nous ont tous dit que perdre 15 kg. Chez tout le monde, ce n'est pas intéressant. Chez certains patients (pas tous), avoir l'occasion de perdre 15 kg voire plus et pouvoir du coup enclencher une prise en charge qui va être plus efficace, qui va les mettre sur la bonne pente, peut être extrêmement utile : ils ont moins mal aux genoux ; ils respirent mieux ; il y a toutes sortes d'autres choses. C'est ce que disait M. BAUMELOU.

Au fond, le raisonnement est que si j'avais un médicament de ce genre-là qui fasse perdre du poids aux gens, qui ne fasse que cela, et dont je suis certain qu'il est totalement anodin sur le plan cardiovasculaire, cela pourrait m'intéresser. Cela intéresserait tout le monde au fond.

Je ne cherche pas à améliorer le profil cardiovasculaire à tout prix. C'est une bonne nouvelle si l'on y arrive mais à la limite, une perte de poids un tant soit peu importante chez un patient, si l'on n'obtient que cela, il est probable que l'on aura des bénéfices sur plein d'autres choses.

Toutefois, là, le problème est que l'on se pose une question d'efficacité : est-ce que cela sert à quelque chose sur le plan cardiovasculaire ? Le laboratoire est venu sur ce ton-là. Rappelez-vous l'indication. L'indication est coupée en tranches, notamment : on peut traiter les obèses un peu moins obèses au motif qu'ils ont des facteurs de risque cardiovasculaire. Cela veut bien dire que l'on espère contrôler les facteurs de risque cardiovasculaire.

M. ARMENGAUD : Je trouve ces courbes préoccupantes. Il y a un effet initial qui disparaît après. A cause de quoi cet effet s'épuise ? On ne sait pas s'il faut traiter à vie, par exemple. On ne sait pas si : quand on arrête, ça remonte ou pas ? Pourquoi deux ans après, la perte de poids ne se poursuit pas ?

M. BERGMANN : C'est toujours ainsi avec les médicaments pour maigrir.

M. ARMENGAUD : Cela veut dire que l'on ne se pose même pas la question de l'arrêt de ce traitement ?

M. DEMOLIS : Si, on se la pose. Cela fait partie des nombreuses raisons pour lesquelles on a dit non.

M. ARMENGAUD : Je ne suis pas du tout un adepte de chirurgie bariatrique mais l'on rencontre aussi des super-obésités chez l'enfant et l'adolescent. Pour quelles raisons la pente de perte de poids ne se poursuit-elle pas ? L'effet s'épuise ?

M. DEMOLIS : C'est de la même façon que quand vous donnez un diurétique à quelqu'un, si vous continuez le diurétique pendant des années, vous ne le retrouvez pas sec entre les pages d'un livre. Au bout d'un moment, il finit par uriner autant de sels qu'il en a mangés, bien qu'il soit sous diurétique. Chaque fois que l'on change une homéostasie, on arrive à la régler à un niveau plus bas mais homéostasie elle était, homéostasie elle reste. Vous stabilisez ailleurs mais c'est rare que... Je ne connais pas de médicament qui produise un effet qui continue, continue, continue jusqu'à ce que mort s'ensuive.

M. VITTECOQ : D'ailleurs, ce qui était proposé par le *CHMP* paraît être une sage décision. Vous disiez que la firme allait faire appel ?

M. DEMOLIS : Oui.

M. VITTECOQ : Les appels sur les opinions négatives du *CHMP* se passent comment en général ?

M. DEMOLIS : Quand le *CHMP* donne une opinion négative, le laboratoire a trois mois pour faire appel. Son appel doit être uniquement basé sur ce qui est à la fin de l'opinion négative : les *grounds for refusal*. Si l'on a dit que l'on ne voulait pas de ce médicament parce que l'on trouvait qu'il avait un goût détestable et que les comprimés sont trop petits, il doit se défendre uniquement sur le goût détestable et les comprimés trop petits. Tout le reste, on considère que ce n'est pas un obstacle.

A partir du moment où ils ont fait appel, ils ont un mois pour présenter un argumentaire sur lequel ils discutent seulement les *grounds for refusal*. Ils n'ont pas le droit de verser de nouvelles données. Ils ont le droit de réanalyser différemment les données qu'ils avaient fournies mais aucune nouvelle donnée n'est admise pour éviter les petits jeux avec des soumissions prématurées (tout d'un coup, au dernier moment, on sort du chapeau la grande étude magique qui permet d'emporter la conviction).

Le rapporteur et le corapporteur de l'appel sont différents des rapporteurs initiaux. Là, nous étions corapporteurs de la première procédure. On est certain que l'on ne sera pas impliqué dans l'appel (juste comme Etat destinataire). Quand l'opinion du CHMP est partagée (ce qui était le cas), on choisit toujours un rapporteur et un corapporteur d'opinions différentes, histoire de stimuler le débat. Le rapporteur et le corapporteur ont un mois pour donner leurs rapports.

Il y a un calendrier : trois mois au maximum, plus un mois pour la firme qui répond, plus un mois pour les rapporteurs pour produire leur rapport. Entre deux à cinq mois après, le CHMP revote. Quand le CHMP revote, c'est une opinion finale. Après, il n'y a plus d'autre appel possible, en tout cas au niveau du CHMP.

On peut introduire soit la demande du laboratoire soit la demande du CHMP – ça se passe presque toujours même si en première instance ça a déjà eu lieu – à un groupe d'experts, un *Scientific Advisory Group* (SAG). Il est tout à fait invraisemblable que le laboratoire demandera à rencontrer les mêmes experts pour qu'ils redisent encore une fois à peu près les mêmes choses que ce qu'ils ont dites en première instance sauf qu'il y aura peut-être de nouvelles analyses statistiques sur lesquelles on leur demandera de se prononcer. J'imagine qu'avec une tendance comme celle-là, ce sera difficile pour le laboratoire de remonter la pente.

M. CLAUDE : Bruxelles n'intervient pas du tout ?

M. DEMOLIS : Bruxelles intervient après. Quelle que soit la décision du CHMP, c'est une proposition. La Commission européenne agit pour accepter la décision du CHMP, la critiquer, la refuser ou la transformer complètement. S'ils ne sont pas contents de notre décision, ils peuvent toujours nous la renvoyer pour qu'on la réécrive. S'ils ne sont pas contents du tout, ils peuvent refuser de l'appliquer. S'ils refusent de l'appliquer, à ce moment-là, ils convoquent des gens qui ne sont pas forcément les délégués au CHMP mais des délégués de chaque agence qui vont voter dans ce que l'on appelle un *standing committee*, où l'on ne vote plus pays par pays (une voix égale une voix, la France égale le Luxembourg...) mais on vote à peu près à proportion de sa population. Là, du coup, on pèse beaucoup plus lourd.

La Commission européenne n'est pas obligée de suivre l'opinion du *standing committee*. Si elle est en désaccord, elle peut reconvoquer un autre comité qui est exactement le même que le *standing committee*, qu'elle a toujours le droit de ne pas suivre. La Commission européenne fait bien ce qu'elle veut.

M. CLAUDE : Exactement. C'est là où je voulais en venir aussi.

M. BAUMELOU : La Commission européenne voit tous les avis ? Positifs, négatifs... ?

M. VITTECOQ : C'est obligatoire.

M. CLAUDE : Ce sont eux qui décident.

M. VITTECOQ : En général, ils suivent l'avis du CHMP. C'est comme les avis de la commission d'AMM qui ont toujours été à peu près suivis tout de même.

M. THERY : On a appris avec étonnement que le CHMP avait donné un avis favorable pour le rivaroxaban dans le traitement des embolies pulmonaires. Est-ce que vous en parlez maintenant ou est-ce que l'on en parlera une autre fois ou est-ce que c'est enterré cette affaire-là ?

M. DEMOLIS : C'est fait. Je ne suis pas prêt à vous en parler tout de suite. C'est plutôt M. LECHAT qui était sur ce dossier.

M. THERY : Dites quelques mots quand même. C'est une affaire étonnante.

M. VITTECOQ : A mon avis, c'est mieux qu'on le mette à l'ordre du jour de la prochaine fois.

▪ Médicaments de neurologie psychiatrie, anesthésie et antalgie

EVALUATEUR DE L'ANSM : Il s'agit essentiellement, pour tous les dossiers de l'ordre du jour du groupe neurologie, de modifications du RCP pour les actualiser suite au *Periodic Safety Update Report (PSUR) worksharing* européen et suite au *worksharing paediatric*. C'est juste l'application nationale des décisions européennes. A priori, il ne devrait pas y avoir de problèmes.

M. VITTECOQ : S'il n'y a pas de commentaires, c'est bon. Vous avez fait jusqu'où ?

EVALUATEUR DE L'ANSM : Athymil jusqu'à protoxyde d'azote médical.

M. VITTECOQ : Après, c'est une demande de renouvellement d'AMM pour le protoxyde d'azote.

M. CARON : J'ai quelques remarques à faire.

Sur l'Athymil, concernant une association déconseillée dont le libellé est : « La prise concomitante de médicaments antiépileptiques inducteurs du CYP450 (CYP) 3A4, tels que la phénytoïne et la carbamazépine, peut diminuer le taux plasmatique de miansérine. » Il y a d'autres inducteurs enzymatiques du 3A4 que la carbamazépine et la phénytoïne. Réduire cela à la phénytoïne et à la carbamazépine me paraît extrêmement réducteur.

M. BAKCHINE : C'est à titre d'exemple. Cela n'a jamais été censé être des listes nominatives et exhaustives.

M. CARON : Ne pas mettre le millepertuis dans une telle liste me paraît assez étonnant tout de même.

M. DIQUET : Du point de vue de la rédaction, cela apparaît dans la rubrique 4.5 avec un intitulé : antiépileptiques inducteurs du CYP 3A4. Ce sont, bien précisément, des exemples d'antiépileptiques. Les autres inducteurs du CYP 3A4 ne sont pas forcément des antiépileptiques.

Sur le principe, on est d'accord. Toutefois, là, la ligne est très claire. C'est : interactions avec d'autres antiépileptiques inducteurs du CYP 3A4.

M. CARON : Il n'en reste pas moins qu'il y a beaucoup plus d'antiépileptiques inducteurs du CYP 3A4 que la carbamazépine et la phénytoïne. Ils sont sept ou huit.

Dans l'annexe 3b, toujours pour la miansérine : « Comme avec tous les antidépresseurs, l'action de ce médicament ne se manifeste qu'au bout de plusieurs jours (dans les mises en garde spéciales). » Si on va plus loin : « Idées suicidaires, aggravation de votre dépression... Ces manifestations peuvent être majorées en début de traitement par antidépresseurs car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais seulement après deux semaines ou plus de traitement. » Entre quelques jours et deux semaines ou plus de traitement, il y a une certaine différence.

Dans la notice, toujours pour la miansérine : « Il est important d'indiquer à votre médecin si vous prenez un médicament antiépileptique inducteur du CYP 3A4, comme la phénytoïne et la carbamazépine. » Je ne suis pas persuadé que pour un patient, la notion ou la précision d'un inducteur du CYP 3A4 corresponde à quelque chose.

Concernant la bupivacaïne, c'est une remarque de forme. Dans précautions générales : « Une voie d'abord intraveineuse doit être mise en place chez les patients avant la réalisation de blocs périphériques ou centraux ou l'infiltration de doses importantes. » Juste après : « S'assurer de ne pas faire l'injection en intravasculaire. » Je trouve que cela prête à confusion. Je préciserais plutôt : « Au cours de l'anesthésie locale ou régionale, s'assurer de ne pas faire l'injection en intravasculaire. »

M. VITTECOQ : On peut l'écrire ainsi ?

M. CARON : Je pense que c'est plus clair. A noter que cela n'est pas repris en page 80 dans ce qui est proposé. Il y a un blanc. Il faudrait remettre cette phrase à ce niveau si l'on ne veut pas l'oublier ultérieurement.

M. VITTECOQ : C'est là où il y a les points sans rien dedans ?

M. CARON : Absolument.

M. CARON : Pour le citalopram (allongement de l'intervalle QT, page 97) : « Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique entre le citalopram et des traitements allongeant l'intervalle QT n'avait été réalisée. » On peut peut-être parler de médicaments allongeant l'intervalle QT.

Ensuite : « Parmi ces médicaments, certains agents antimicrobiens (par exemple le sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine, pentamidine, traitements antipaludiques. » Traitements antipaludiques... Parlons plutôt d'anti-infectieux.

M. VITTECOQ : D'accord pour anti-infectieux. Dans la même parenthèse, il y a des parasites et des bactéries.

M. CARON : Concernant le Clopixon et la grossesse, page 165 : « Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont pris du Clopixon durant le dernier trimestre de la grossesse. Les trois derniers mois : tremblement, raideur ou faiblesse musculaire, endormissement. » Un nouveau-né s'endort souvent. On peut mettre somnolence anormale.

M. CARON : Pour le valproate, page 170 : « Les données épidémiologiques actuelles mettent en évidence une diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium. » C'est une notion importante quand on est une femme traitée par du valproate. C'est une information qui me paraît capitale.

Auparavant, c'était : « Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium. » Cependant, il était écrit : « Une légère diminution des capacités verbales et / ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. » Là, il faut mettre en adéquation les deux phrases. Avant, il n'y avait pas d'altération du quotient intellectuel. Il y en a une désormais.

Est-ce que cette légère diminution des capacités verbales et / ou augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants dont le quotient intellectuel est altéré ? Non. Ce sont des enfants chez lesquels le quotient intellectuel n'était pas altéré a priori.

Pages 171 : « ... affection du système nerveux, troubles extrapyramidaux parfois irréversibles pouvant toute fois » – en deux mots – « inclure des syndromes parkinsoniens réversibles. » Là, il faut se mettre d'accord.

INAUDIBLE : Quel est le sens d'après les DMI ?

M. BAKCHINE : Je pense qu'il manque une virgule simplement.

M. CARON : Page 174, je tiens à cette remarque concernant la grossesse : « Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou en âge de procréer sauf indication contraire de votre médecin. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Contactez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement par Depakote. »

A la page précédente, je suis tout à fait d'accord sur la nécessité d'un encadré pour le risque hépatique et pancréatique. Toutefois, je suis aussi très demandeur d'un encadré pour ce risque pendant la grossesse. Nous sommes en face du médicament le plus tératogène parmi les antiépileptiques. Il faut encadrer cette information au niveau du RCP.

M. BAKCHINE : C'est une question réglementaire. Si on le fait pour ce médicament-là, il faut que ce soit fait pour tous les antiépileptiques dont une majorité ont des risques tératogènes. Cela avait été évoqué avec le groupe grossesse. C'est un risque extrêmement connu par une majorité sinon la totalité des prescripteurs.

Je ne conteste pas. Ce serait bien qu'il y ait effectivement un encadré. Toutefois, encore une fois, j'attire l'attention sur le fait qu'à ce moment-là, il faut le faire pour toutes les molécules et pas juste pour celle-là ; même si c'est effectivement une des molécules les plus tératogènes, si l'on peut accepter ce terme-là.

M. CARON : Non, je ne suis vraiment pas d'accord. Les autres ont un petit effet tératogène mais le valproate de sodium est le grand tératogène parmi les antiépileptiques. Il est maintenant pratiquement contre-indiqué sauf quand on ne peut pas faire autrement pendant la grossesse.

Il faut attirer l'attention, à la fois des prescripteurs et des patientes, concernant le risque tératogène du valproate de sodium. Depuis dix ans, on a mis en évidence les effets indésirables de ce produit qui ne s'arrêtent pas à la spina bifida. Je suis même persuadé qu'il faut souligner le risque tératogène du valproate dans nos RCP.

M. VITTECOQ : Cela apparaît dans tous les RCP de tous les antiépileptiques mais l'encadré serait une spécificité pour le valproate à ce moment-là. Le fait que ce ne soit pas encadré pour les autres ne veut pas dire que ce n'est pas marqué dedans.

M. BAKCHINE : Je ne suis pas sûr que l'on puisse imposer sur ces arguments-là. Un enfant qui va exprimer un risque tératogène sera un enfant de trop. On ne peut pas dire que parce qu'il y a une plus grande fréquence, l'encadré serait encore plus important.

Si l'on décide qu'il faut un encadré, il faut le mettre pour tous. Je ne suis pas sûr que le risque soit acceptable même s'il est inférieur quantitativement pour d'autres molécules. Pour des parents, avoir un enfant avec une malformation est inacceptable. Je ne vois pas de raisons de le limiter à cette molécule-là.

M. CARON : Je vous propose de prendre l'avis du groupe grossesse.

Je reste persuadé que nous avons affaire à un grand tératogène dont le pouvoir tératogène est différent des autres antiépileptiques. Le souligner me paraîtrait tout à fait logique.

EVALUATEUR DE L'ANSM : Le libellé proposé pour la rubrique grossesse a été validé par le groupe grossesse.

M. VITTECOQ : Ce que l'on peut peut-être décider là, aujourd'hui, c'est de faire l'encadré pour le valproate. La discussion sur l'encadré pour les autres antiépileptiques va revenir vers le groupe grossesse. Ensuite, l'Agence verra ce qu'il faut qu'elle fasse.

M. CARON : On peut décider dès aujourd'hui que l'on encadre pour le valproate.

M. CLAUDE : Je suis tout à fait d'accord. Le valproate a vraiment un potentiel tératogène considérable. Toutefois, je suis sensible à ce que M. BAKCHINE a dit. C'est une mesure générale qu'il faut prendre. Même s'il y a un pouvoir tératogène plus faible chez les autres, il existe apparemment. C'est le drame si un événement se produit.

Est-ce qu'il y a une difficulté administrative particulière vis-à-vis des firmes qui font les autres produits que de décider ce jour que nous allons les encadrer tous ?

M. VITTECOQ : Nous soulevons une question. L'Agence va réfléchir à régler le problème.

M. BOUR : Il n'y a pas que les antiépileptiques qui sont tératogènes. A ce moment-là, il faudra encadrer tous les médicaments qui sont tératogènes. M. CARON a raison de faire une différence entre ceux qui ont un potentiel tératogène modéré et ceux qui ont un potentiel tératogène majeur. Il faut soutenir M. CARON dans sa démarche.

M. TRINH-DUC : Une question aux neurologues : si une femme enceinte est sous Depakine, est-ce que vous arrêtez la Depakine pour le substituer avec un autre antiépileptique ?

M. BAKCHINE : C'est toujours une question difficile. Habituellement, la réponse est oui. On ferait une substitution si l'on découvre cela. Le gros problème, c'est le risque de déclencher des crises dans cette opération-là. Si quelqu'un est bien équilibré sous Depakine, il peut, lors de la substitution, déclencher des crises qui ne sont évidemment pas très bonnes pour la grossesse non plus. C'est un risque qui est pesé.

M. TRINH-DUC : Donc, vous faites bien la différence entre la Depakine et les autres antiépileptiques ?

M. BAKCHINE : Cela serait fait pour d'autres molécules qui ont un risque tératogène également. Le souhait est évidemment de ne pas arriver à cette situation-là. Normalement, ceux qui s'occupent d'épilepsie *informent* de façon très conséquente les femmes sur ces risques-là. Après, comme dans toutes les pathologies où il y a un risque pendant la grossesse, il y a le risque entre guillemets d'accident. C'est un risque qui n'est pas limité à la neurologie.

M. CARON : Il faut lire la rubrique grossesse et allaitement. Elle est bien faite à mon avis. On nous demande d'ajouter à la fin – et je suis entièrement d'accord avec la proposition au vu de ces données de tératogénicité qui sont décrites plus haut – « Depakote ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. » Si cela ne vaut pas un encadré, je ne comprends plus.

M. VITTECOQ : On est d'accord. On fait un encadré pour le Depakote. Puis, un débat qui doit aller jusqu'au bout est ouvert.

M. CARON : Le Depakote et le valproate globalement. Depakine, valpromide, le divalproate...

M. BAKCHINE : Le problème se pose probablement davantage sur le label Depakote que Depakine. Depakote est prescrit comme thymorégulateur dans une population où typiquement il peut y avoir des difficultés d'observance. Habituellement, dans le domaine de l'épileptologie, pour Depakine, les prescripteurs et les patients sont tout à fait avertis de cela, avec probablement un moindre risque. Toutefois, je ne sais pas s'il ne faut pas faire une différence entre les deux.

M. LIEVRE : Au-delà des remarques spécifiques que M. CARON vient de faire sur différents dossiers de neurologie, on peut regretter la forme. Il y avait une rafale de modifications de RCP et avec toujours accord de la commission d'AMM. Ce sont des modifications qui ont été soumises à l'évaluation d'un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). On ne voit rien. Il n'y a aucune remarque. Il n'y a pas la colonne remarque du CRPV. On a l'ancien libellé, le nouveau libellé. Point, c'est tout. C'est cela qui est dommage. On ne connaît ni la réaction du CRPV ni la réaction du groupe qui a examiné ces demandes.

M. VITTECOQ : Je suis assez d'accord. Avant, ça existait les trois colonnes.

M. GARDETTE : Ça va revenir. C'est un problème de document standard qui est en cours de révision. On aura la possibilité d'avoir sur les relevés d'avis l'ensemble des opinions émises.

M. VITTECOQ : C'est clair que ça aide dans la lecture d'avoir la version antérieure, la proposition et l'avis des CRPV.

Pour le protoxyde d'azote, il s'agit d'une demande de renouvellement d'AMM sans modification du RCP.

Pour Cystidose, on le reporte à la prochaine commission. Il faut que cela revienne dans le groupe PMF.

M. BERGMANN : Je souhaite intervenir sur Cystidose parce que je ne suis pas sûr de pouvoir être là la prochaine fois.

Je veux dire quelque chose de général sur l'*Over The Counter* (OTC).

C'est un sujet qui nous est cher. Avec M. CAULIN et M. BAUMELOU, on avait réfléchi autrefois au problème de l'avenir de la PMF. On avait souligné dans un papier cinq produits qui nous paraissaient des beaux produits pour demain. Il y avait :

- les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) ;
- les triptans ;
- certains traitements symptomatiques de l'asthme comme les bêta-plus ;
- le zolpidem dans les insomnies courtes, avec des boîtes de quelques comprimés ; puis
- la fosfomycine.

On a beaucoup travaillé là-dessus. Dans l'analyse qui a été faite, l'absence d'un vrai groupe de travail antibiotique (GTA) depuis bientôt un an est sûrement douloureuse même s'il y a des compétences. C'est le genre de sujet qui appelle à une réflexion. Quand on parle de prise en charge par le malade, de responsabilisation, on est vraiment dans une situation typique où l'ANSM de demain ne devrait pas être un organisme de critique du dossier mais un organisme prospectif, de propositions vers les industriels, les sociétés savantes ou les malades.

Plutôt que de dire d'un produit : « Vous n'êtes pas en accord avec les stratégies nationales... Il y a un risque épidémiologique majoré ou il n'y a pas de mesures d'encadrement » (des remarques extrêmement négatives) ; on pourrait dire : « Je me permettrais de vous faire quelques propositions peut-être plus positives. »

Premièrement, il serait utile que l'on sache – l'ANSM peut le demander à l'Assurance maladie – le nombre d'ordonnances de deux boîtes ou le nombre de dispensations de plus d'une boîte. Lorsqu'un médecin prescrit deux boîtes de fosfomycine monodose à une malade, c'est par définition qu'il sait que la deuxième boîte va être utilisée dans un contexte d'automédication. De savoir – le dossier pharmaceutique nous le permet peut-être et la Sécurité sociale nous le permet sûrement – combien de fois cet usage est déjà appliqué me paraîtrait important.

L'automédication telle qu'elle est définie (diagnostic faisable par le malade sans l'appui d'un médecin ; prise en charge avec un médicament sans contre-indication majeure et suivi sans l'appui d'un médecin) correspond tout à fait à ce qui est fait habituellement dans les cystites de la femme jeune où la décision du diagnostic et du traitement pourrait être prise sans le médecin.

Deuxièmement, les recommandations sont de confirmer par une bandelette urinaire. Est-ce que l'on ne pourrait pas réfléchir à des kits ou des associations ou des prescriptions doublées de Bandelettes Urinaires (BU) et de fosfomycine permettant à la femme de faire son autodiagnostic – comme l'on fait sa glycémie, comme l'on fait son *peak flow* – de nitrites et de leucocytes positifs, comme cela est dans les recommandations, pour décider du traitement ?

Troisièmement, ne pourrait-on pas, grâce au dossier patient-pharmacien, vérifier qu'il n'y ait pas plus de trois doses données par an pour éviter l'escalade ?

Quatrièmement, ne devrait-on pas proposer une étude pragmatique à la firme, où des femmes correspondant aux indications seraient randomisées, soit des prescriptions du médecin, soit des prescriptions dans le champ de l'automédication et de voir en nombre de boîtes consommées, en émergence de résistance, en échec, si cette stratégie thérapeutique n'est pas efficace ?

Cinquième et dernière proposition : est-ce que la liste II (la possibilité de revenir à la pharmacie pour avoir le produit à disposition pendant un an après la rédaction de l'ordonnance) ne serait pas une mesure intermédiaire à proposer ?

Je voulais que ces cinq idées soient inscrites quelque part et qu'elles puissent éventuellement être utiles à l'avenir.

M. VITTECOQ : Ce que vous avez dit est intéressant. Les discussions avec l'Assurance maladie, on les a déjà. Sur le groupe antibiotique, il y a un groupe à l'heure actuelle qui fonctionne dans le cadre du plan antibiotique. Justement, une de nos préoccupations est le problème des conditions de prescription et de délivrance de certains antibiotiques. Si l'on doit avoir cela avant la fin de la commission d'AMM (dans les

quatre dernières séances), il y a en tout cas un point que je voudrais que l'on fasse : c'est que l'on vous dise ce qui est en train de se dire dans le cadre du plan antibiotique et potentiellement sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance d'un certain nombre d'antibiotiques.

Ainsi, il y a un certain nombre de points à aborder entre autres avec l'Assurance maladie. Effectivement, ce sont des points que l'on a ciblés mais pas pour ouvrir le débat sur le Cystidose.

M. BAUMELOU : Ce n'est pas un débat mais c'est pour dire que j'avais déjà préparé un argumentaire la dernière fois. Ce problème est remis encore. Je reviendrai pour soutenir les mêmes thèses que M. BERGMANN la prochaine fois.

Cela me paraît particulièrement important. Je souhaiterais que le dossier soit vu dans le cadre général de la prescription médicale facultative, pas seulement dans le cadre de l'autoprescription d'antibiotiques mais beaucoup plus largement.

M. VITTECOQ : Ce qui est prévu, si j'ai bien compris, c'est une interface avec le groupe PMF pour que l'on puisse se réunir sur les antibiotiques PMF. Ensuite, cela vient en commission d'AMM.

- **Médicaments de prescription médicale facultative**

M. VITTECOQ : Sur le paracétamol Zentiva, il n'y a pas grand-chose à dire. Si vous êtes d'accord, on l'approuve.

- **Médicaments en cardiologie et thrombose**

M. LIEVRE : Il y a plusieurs diltiazem. C'est juste une mise à jour de l'information des génériques.

EVALUATEUR DE L'ANSM : Pour le Biogaran, il faut que M. DETILLEUX et M. CLAUDE sortent de la salle. M. MARZIN est déjà sorti.

M. LIEVRE : Il s'agit seulement d'un alignement du RCP des génériques sur celui de la spécialité de référence qu'est le Tildiem. Je ne pense pas qu'il y ait beaucoup de discussions à avoir sur ce dossier.

Alors, le deuxième et dernier dossier est le Succicaptal. Il s'agit d'un dithiol chélateur de métaux lourds qui est déjà sur le marché depuis longtemps. C'est une extension de gamme. Un nouveau dosage plus faible (100 mg au lieu de 200 mg) apparaît particulièrement adapté au traitement du saturnisme chez l'enfant. Il est proposé un avis favorable à cette demande.

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

EVALUATEUR DE L'ANSM : Pour Opticypro, c'est une demande d'AMM pour un dossier en hybride par rapport à la spécialité Diane 35. En hybride parce que le laboratoire propose d'ajouter 7 comprimés placebo aux 21 comprimés actifs de Diane. Pour cela, la firme a déposé une étude de bioéquivalence versus Diane.

Après évaluation de l'étude de bioéquivalence, des objections majeures ont été relevées par la cellule pharmacocinétique. De plus, l'ajout de ces 7 comprimés placebo pour une spécialité indiquée dans le traitement de l'acné n'est pas justifié.

Ainsi, c'est un projet de rejet pour cette spécialité sachant que par ailleurs, le rapport bénéfice / risque de la spécialité de référence Diane 35 est en cours de réévaluation pour clarifier la situation par rapport à l'utilisation hors AMM en tant que contraceptif.

M. BERGMANN : Il y a un petit point qui est sûrement une procédure. Un des arguments contre ce dossier en termes de bioanalytique est que ce n'est pas en accord avec la mode analytique en opération depuis le 1^{er} février 2012. Vu que c'est un dossier qui a été déposé le 14 mars 2012, l'étude a sûrement dû être faite avant le 1^{er} février 2012. Ainsi, est-ce que c'est légitime de leur dire qu'ils ne sont pas en accord avec ce qu'est le 1^{er} février vu qu'ils l'ont sûrement fait avant ? Toutefois, cela n'est pas important. Je ne suis pas analyste.

Votre interrogation concernant le schéma en continu, c'est-à-dire l'adjonction de 7 comprimés placebo aux 21 efficaces, est soulignée page 451.3 en disant que ce schéma en continu n'est pas justifié au regard de l'indication acné. On peut comprendre.

Or, Diane 35, qui a l'indication acné, a comme posologie 21 comprimés puis arrêt de sept jours. Par conséquent, c'est exactement la même chose. Ainsi, si ce n'est pas un argument pour l'acné – ce que l'on peut comprendre – ce n'est pas un argument pour l'acné non plus pour Diane. Ils ajoutent 7 comprimés de placebo pour pseudo faciliter l'observance. On n'a jamais su si ça la facilitait ou si ça la confondait. Votre

argument : « Ce n'est pas en adéquation avec l'acné » ne me paraît pas légitime dès lors que Diane 35 stipule bien qu'il faut faire un arrêt de sept jours tous les 21 comprimés.

M. VITTECOQ : C'est logique.

EVALUATEUR DE L'ANSM : La présence de ces comprimés placebo est acceptée et autorisée pour les pilules. On considère que prévoir un schéma continu avec une prise ininterrompue de comprimés permet d'éviter à la femme l'absence de reprise au bout des sept jours. Ainsi, autoriser dans une indication de traitement de l'acné, cela voudrait dire que l'on a peur d'avoir une diminution de l'efficacité du traitement de l'acné si la femme ne reprend pas au bout des sept jours. Cela n'a pas forcément les mêmes conséquences par rapport à une grossesse sous pilules qui ne seraient pas reprises à temps. Comme on veut arrêter d'entretenir cette ambiguïté qui plus est par rapport à la contraception pour le princeps Diane 35, si l'on acceptait cet argument que les comprimés placebo seraient utiles pour cette spécialité-là, on irait dans le sens que l'on continue à cautionner l'utilisation en contraception alors que ce n'est absolument pas clarifié pour le princeps. C'est cela qui nous gêne.

M. BERGMANN : Oui mais admettez que l'on se prend un peu les pieds dans le tapis dans toute cette aventure. Il y a notamment des médicaments qui sont indiqués dans : contraception chez les femmes acnéiques ou acnés chez les femmes qui veulent une contraception. Nous-mêmes sommes toujours un petit peu sur le fil du rasoir. On a peut-être besoin d'assainir la classe mais on est dans une dentelle sémantique qui est finalement assez loin du quotidien des utilisatrices.

EVALUATEUR DE L'ANSM : Pour ce qui est des traitements de l'acné et des pilules, en France, on dispose d'une AMM d'une contraception chez les femmes acnéiques. Cette spécialité-là a fourni des données d'efficacité en contraception – ce n'est pas un détail – alors que la spécialité Diane 35 n'a pas fourni d'études pour démontrer cette efficacité contraceptive.

C'est important de bien être clair sur : qui a démontré quoi pour obtenir quelle indication ? Actuellement, on est en train de revoir le bénéfice / risque de Diane. C'est assez compliqué puisque l'on n'a pas justement ces données en contraception bien que l'on ait connaissance de cette utilisation hors AMM.

M. REVEILLAUD : Il faudrait qu'ils aient l'honnêteté de se poser comme contraceptif visiblement. Je ne donne jamais de traitements anti-acnéiques en pointillés comme ça.

EVALUATEUR DE L'ANSM : Justement, c'est ce qu'on leur a demandé de clarifier. Maintenant, est-ce que nous aurons les données suffisantes pour leur octroyer cette indication-là ? C'est ce que l'on est en train d'évaluer.

M. REVEILLAUD : Pourquoi est-ce que c'est si long pour clarifier le problème avec Diane 35 ?

EVALUATEUR DE L'ANSM : On doit évaluer les données d'efficacité disponibles et aussi de sécurité au regard de l'utilisation en tant que contraceptif, notamment tous les effets indésirables de style thrombose veineuse qui sont largement discutés ces derniers mois. C'est important.

M. VITTECOQ : C'est l'industrie pharmaceutique qui nous fait un peu balader. Sur le fond, c'est un problème essentiellement financier. Les prix sont différents entre un anti-acnéique et une pilule. C'est tout. Nous sommes les pauvres experts au milieu qui essayons de nous retrouver. Sur le fond, tout le monde a compris que c'était la même chose.

M. REVEILLAUD : Ainsi, cela continuera à être prescrit hors AMM ? D'un autre côté, le groupe dénomination n'a pas critiqué le préfixe opti.

M. EMMERICH : Dans le problème actuel des pilules deuxième, troisième et quatrième générations, cela complique également le débat en fonction du risque thromboembolique augmenté potentiel de l'acétate de cyprotérone comme progestatif dans ces pilules. Ce n'est pas un débat simple à trancher.

EVALUATEUR DE L'ANSM : Menopur 150 UI et Menopur 600 UI sont utilisés dans la procréation médicale assistée. Ce sont deux avis favorables pour ces AMM qui proposent des nouvelles présentations pharmaceutiques, notamment avec une forme multidose pour le 600 UI. Pas de remarques particulières donc nous proposons un avis favorable aussi du point de vue pharmaceutique.

▪ **Médicaments de diagnostic et radiopharmaceutiques**

M. OUSTRIN : Pour le Metastron, il s'agit d'un alignement du contrôle de conditionnement sur les exigences de la pharmacopée européenne. C'est un avis favorable.

Pour Myoview de GE Healthcare, il s'agit d'une mise à jour purement administrative : changement de nom et de site du siège social de la société.

Pour Technescan, nous vous proposons une mesure d'instruction. Toutes les activités qui sont administrées aux enfants ne correspondent pas à celles de la "dosage card" de l'*European Association for Nuclear Medicine (EANM)*. Toutes les activités qui sont dans le RCP sont fausses. Elles doivent être remplacées par des coefficients multiplicateurs comme on fait d'habitude par rapport à la dose pour l'adulte.

Il est dit dans le RCP que les doses supérieures à 5 mg sont considérées comme pouvant présenter un risque pour le fœtus. C'est quelque chose que nous avons conservé depuis longtemps sans qu'il y ait aucune preuve à l'appui et qui a depuis, dans le nouveau *template* des radiopharmaceutiques, été supprimé. Ainsi, cette phrase doit être supprimée du RCP.

La phrase sur l'insuffisance rénale qui est mentionnée en 4.4 et qui parle d'une exposition accrue aux radiations ionisantes est tout à fait en désaccord avec la deuxième table de dosimétrie qui montre au contraire une réduction de l'exposition. Par conséquent, ceci doit être ou justifié ou corrigé. C'est pour cela que nous vous proposons une mesure d'instruction.

Pour Nanocoll, le RCP est mis en accord avec le *core* RCP des radiopharmaceutiques. Il y a quelques termes qui sont tout à fait inadmissibles dans ce RCP en français. Ainsi, il faut absolument qu'ils soient corrigés. On ne peut pas le laisser passer ainsi. Par conséquent, nous proposons, ici aussi, une mesure d'instruction.

Pour Hexvix, c'est une demande d'ajout d'indications dans le cancer de la vessie. L'étude qui est présentée n'est pas du tout conclusive, ce qui fait que la Suède qui est le pays rapporteur de cette procédure de reconnaissance mutuelle a donné un avis défavorable. Nous vous proposons de le suivre. Nous ne pouvons pas nous contenter de l'étude qui est présentée.

Pour Multihance, il s'agit de réponses aux questions qui avaient été posées. Elles ont été jugées satisfaisantes. Donc, l'avis défavorable est devenu un avis favorable.

Enfin, pour les deux procédures centralisées concernant Scintimum de IBA et Sonovue de Bracco, il s'agit d'avis favorables qui ne posent aucun problème.

M. VITTECOQ : La vincristine, c'est une modification suite aux...

M. RICHE : C'est un dossier fait par Brest, en 2008. Si vous le regardez, vous verrez.

EVALUATEUR DE L'ANSM : Pour les dossiers du groupe radiopharmaceutique, il y a certains dossiers de Cisbio qui n'ont pas été vus. M. OUSTRIN doit sortir.

M. VITTECOQ : On peut peut-être finir ce que disait M. RICHE, non ?

M. RICHE : [Hors micro] C'est une mise à jour qui avait été proposée en 2008 par Hospira. Vous avez dans le compte rendu la plupart de la partie pharmacovigilance puisqu'il est ... (*non audible*).

Vous avez dans le document les points que le centre a refusé. Ces refus ont été vus par le Groupe de Travail en Oncologie et Hématologie (GTOH) qui a pris note de tout cela. C'est une mise à jour du RCP.

M. GARDETTE : Pour les produits de Cisbio International, le premier est Elumatic III, générateur de molybdène et de technétium. L'ensemble des modifications sont au niveau pharmaceutique de manière à assurer la stérilité du produit. L'ensemble des données semble tout à fait satisfaisant. Il est proposé un avis favorable.

Pour Iobenguan, iode 131 pré-thérapeutique, le groupe de travail propose une mesure d'instruction. En effet, le terme diagnostic dans le RCP devra être remplacé par pré-thérapeutique et l'ensemble des éléments concernant le code ATC doit être changé.

Pour Osteocis poudre pour solution injectable, trousse pour la préparation de solution injectable d'oxidronate de technétium, les éléments concernant la dosimétrie ne sont pas satisfaisants et doivent être recalculés. Donc, le groupe propose également une mesure d'instruction.

▪ Homéopathie

M. MOULIS : Il s'agit de quatre variations mineures pour quatre produits avec des avis favorables dans chaque cas concernant des modifications de type 2 (de procédés de fabrication, de changement de dénomination ou de remplacement d'excipients).

▪ Modifications pharmaceutiques

Mme DENNINGER : Les vaccins Havrix, Priorix et Varilrix de chez GSK avaient une mesure d'instruction en février 2012. Pour une nouvelle banque cellulaire, il n'y avait pas eu les deux tests d'identité exigés. Donc,

c'est fait : test d'identité par empreinte génomique et isoenzyme, pour trois récoltes. Tous les résultats sont conformes.

Pour Act-HIB, Tétract-HIB et Pentaxim de Sanofi Pasteur, il y a eu une modification du procédé de purification de l'haemophilus type B polysaccharide à l'occasion du remplacement du test des pyrogènes par la détermination des endotoxines. La modification du procédé de production consiste à essayer de diminuer le taux des endotoxines à l'occasion de ce changement de test. Ce sont des avis favorables.

Un avis favorable aussi pour un autre vaccin, Pentavac, pour la même raison : modification du procédé de purification de l'haemophilus type B polysaccharide.

Pour Priorix, il s'agit d'une nouvelle unité de production pour les prévalences rubéole et varicelle. C'est bon.

Pour les médicaments biologiques, pour Gammagard (immunoglobulines), il s'agit d'une suppression du contrôle des anticorps anti-D mais sur un produit intermédiaire de production. Donc, c'est fait sur le produit fini. Par conséquent, il n'y a pas de problème.

Pour Feiba : une rupture de stocks du standard de référence pour la détermination d'une activité fibrinolytique *plasmin like* qui permet de vérifier la constance du procédé de production. Cela a été très bien fait. C'est validé. C'est même mieux qu'avant avec le nouveau standard. Donc, c'est un avis favorable.

Pour Kanokad, un complexe prothrombique, avis favorable pour changement d'un solvant pour un format supplémentaire et remplacement de l'essai des pyrogènes sur le lapin par les endotoxines. Ce sont des détails techniques.

▪ **Médicaments génériques**

Mme ANDRIEU : Au niveau du groupe nouvelles demandes, c'étaient des solutions parentérales (solutions à diluer pour perfusion) : acide zolédronique, dropéridol ou méthotrexate. Ce sont des injectables qui vont se positionner comme médicaments génériques. Ce sont des avis favorables.

Puis, quand on regarde le groupe de travail des médicaments génériques, on a des avis favorables : fluconazole, une solution de minoxidil, olanzapine.

Le seul dossier qui est en rejet est l'acide alendronique. C'est pour une raison de pharmacocinétique. Les paramètres pharmacocinétiques ne se trouvaient pas à l'intérieur des normes retenues.

M. MORELLE : Je vous donne des éléments de calendrier pour la suite. Le Conseil d'administration du 26 octobre a délibéré sur le modèle d'organisation des futures instances de l'Agence, notamment des commissions et des groupes de travail. Cela nous permet de pouvoir organiser dès à présent les jurys de sélection qui devraient avoir lieu avant la fin du mois de novembre.

L'ensemble des candidatures seront examinées durant ces jurys de sélection. Les personnes seront normalement prévenues au plus tard la première quinzaine de décembre. Cela signifie en pratique que les nouvelles instances devraient se réunir en janvier. Pour ce qui est de la commission d'AMM, pour le moment, on continue sur cette configuration-là jusqu'en décembre inclus, probablement également pour les deux commissions de décembre.

M. BAUMELOU : On va avoir le temps de voir Cystidose.

M. ALBIN : Sur la représentativité, j'ai bien compris qu'il y avait des jurys de sélection. Toutefois, est-ce que vous avez pris une décision sur la représentativité au sein des commissions et en particulier, de la commission de transparence ?

M. MORELLE : Le directeur général va contacter la Haute Autorité de santé pour trancher ce point.

M. ALBIN : Je transmettrai.

La séance se termine à 10 heures et 44 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-présidents :

Mme Véronique ANDRIEU

M. François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

M. Didier ARMENGAUD

M. Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Michel BIOUR

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Michel DETILLEUX

M. Bertrand DIQUET

Mme Anne GAYOT

M. Michel LIEVRE

M. Daniel MARZIN

M. Jean OUSTRIN

M. Olivier REVEILAUD

M. Christian RICHE

M. Jean-Michel WARNET

M. Claude MOULIS

M. Alain BAUMELOU

M. Claude THERY

M. Michel GUERBET

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean-Roger CLAUDE

MEMBRES DE DROIT

M. Jean GARDETTE

PRESIDENTS DE COMMISSIONS

Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN

Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON

INVITEE HAUTE AUTORITE DE SANTE

Le représentant de la Haute Autorité de Santé