

Commission d'AMM du 12 avril 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 3 minutes.

M. VITTECOQ : On a le quorum ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui.

M. VITTECOQ : Bonjour à tous ! Merci d'être là.

M. MARANINCHI ne va pas être avec nous ce matin. Il m'a dit qu'il serait là – sauf s'il y a des éléments nouveaux – à la prochaine Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Je lui disais que ce serait peut-être bien d'avoir une discussion sur : savoir où en est-on ? Ainsi, il a prévu de nous accorder une heure – prévoyez d'enregistrer ça pour vos agendas – plutôt en fin de commission qu'en début de commission, pour faire un point sur la réorganisation de l'Agence.

Evaluateur de l'Afssaps : Comme à mon habitude, je projette les liens d'intérêt qui ont été décelés avant la séance. Par la suite, je les rappellerai au fur et à mesure du déroulement de la séance. Toutes les personnes ont été prévenues par mail également.

- **Approbation du procès-verbal (PV) de la réunion de la commission n° 517 du 22 mars 2012**

M. VITTECOQ : Premier point de l'ordre du jour : l'approbation du procès-verbal. Si vous avez des commentaires, des remarques ? S'il n'y en a pas, on considère qu'il est approuvé.

Nous allons faire une entorse au programme car il y a une association de patients qui doit venir pour l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de pomalidomide et elle n'est pas arrivée.

- **Réévaluation des situations dérogatoires d'utilisation hors AMM du thalidomide en dermatologie et rhumatologie dans le cadre de l'article 56**

Evaluateur de l'Afssaps : Je vais commencer par le thalidomide utilisé hors AMM.

Un petit rappel : le thalidomide a eu une AMM en 2009 dans une seule indication : le traitement de première ligne des myélomes multiples.

L'AMM était avec un plan de gestion de risque très encadrant, notamment en ce qui concerne le risque de grossesse. C'est une prescription qui est très encadrée en France.

Il y a un peu plus de la moitié (52%) des prescriptions qui se font dans le cadre de l'AMM, actuellement, en France. Le reste se fait hors AMM. Au moment où l'on avait donné l'AMM, il y avait plein d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives ou de cohorte. Il y avait presque une vingtaine d'indications en dehors du myélome multiple en première ligne. Ces ATU ont basculé, au moment de l'AMM, en situation dérogatoire dans le cadre de l'article 56.

Je vous rappelle que l'article 56 est un article de la loi de financement. C'est pour prendre les patients en charge à 100%. De toute façon, la prise en charge à 100% ne s'applique que pour les affections de longue durée et les maladies rares. L'article 56, c'est l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui demande à l'Afssaps d'évaluer le rapport bénéfice / risque. De ce fait, nous, on évaluait le rapport bénéfice / risque. On transmettait notre avis à la Haute autorité de santé. Par la suite, la Haute autorité de santé transmettait au

ministre un avis favorable ou non pour une prise en charge dérogatoire. C'était par arrêté du ministre que la prise en charge se faisait.

Avec la loi du médicament, avec un décret qui est en cours d'élaboration, l'avis de l'Afssaps se transforme en Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). De ce fait, tout ce qui était Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) d'utilisation et article 56 tel que je vous le définissais aujourd'hui, ça se transforme en RTU. La RTU n'est pas limitée aux maladies rares ou aux affections de longue durée. Par contre, pour l'articulation du remboursement à 100%, l'article 56 ne s'appuie sur une RTU que si c'est dans le champ d'une maladie rare ou une affection longue durée.

Bientôt, je ne vous parlerai plus d'article 56. Je ne vous parlerai plus de protocole thérapeutique temporaire. Je ne vous parlerai plus que de recommandation temporaire d'utilisation. La recommandation temporaire d'utilisation introduit en plus de ça qu'il y ait une convention qui soit signée entre l'Afssaps et les laboratoires. Cette convention s'articule autour d'un suivi des patients. Là, pour l'instant, il n'y a pas le suivi des patients, par exemple, pour la thalidomide dans le cadre de l'article 56. Par contre, si ça bascule en RTU – ce que je vais vous proposer – il faudra que le laboratoire – c'est la règle du jeu – mette en place un suivi des patients. Actuellement, dans le cadre des plans de gestion de risque, le laboratoire suivait quantitativement les prescriptions dans tous les cas. Il sait exactement combien de patients sont traités dans le myélome, dans l'aphtose... Cependant, il n'avait pas un suivi des paramètres d'efficacité ou de tolérance des patients. Ça, c'est ce que l'on va leur demander dans l'avenir.

M. VITTECOQ : Il y avait un suivi de tolérance dans le *Periodic Safety Update Report* (PSUR) qui doit inclure ces patients-là. Cependant, il n'y avait pas l'efficacité. Ça, c'est vrai.

Evaluateur de l'Afssaps : Non. De plus, ce n'était pas strictement ciblé sur l'indication. Je n'ai pas pu récupérer les données de tolérance spécifiquement dans les différentes situations de prescription. Elles ont été récupérées globalement mais pas spécifiquement.

M. VITTECOQ : Pour bien comprendre de façon générale, ça veut dire que le laboratoire est obligé de faire un cahier finalement ?

Evaluateur de l'Afssaps : Maintenant ou dans l'avenir ?

M. VITTECOQ : Dans l'avenir, c'est ça.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui.

Donc, on a contacté Celgene pour savoir comment il s'orientait. Celui-là n'est pas tellement un laboratoire de dermatologie. Donc, ils ne sont pas...

Je vais vous parler de situation dermatologie en rhumatologie. Il y a d'autres situations en hématologie. La maladie de Crohn aussi, je vous la présenterai plus tard parce que l'on n'a pas finalisé notre position.

Je commence par la rhumatologie. La situation rhumatologique avait été accordée en 2009. C'était la maladie de Still, en échec au traitement conventionnel. On propose de ne pas reconduire cette situation, notamment parce qu'il y a un nouveau produit (le Roactemra) qui a eu une indication en janvier 2009, dans cette situation. On n'a pas pu positionner thalidomide par rapport à Roactemra. De toute façon, il n'y avait pas beaucoup de données de littérature.

M. VITTECOQ : Combien y avait-il de maladies de Still qui était exposées au thalidomide, jusqu'ici ? J'imagine que ce n'était pas très nombreux comme...

Evaluateur de l'Afssaps : Non. Je ne le retrouve même pas dans le *listing*. C'est une situation que je ne retrouve même pas. A mon avis, il n'y avait actuellement aucun patient traité. OK ?

Maintenant, c'est en dermatologie. Il y avait toutes ces situations qui étaient en ATU et qui avaient basculé, en 2009, en situation dérogatoire. Je vous propose de n'en garder que quatre et de ne pas reconduire la situation dérogatoire. Il n'y a aucune prescription en février 2012 ; sauf dans le prurigo, il y a deux patients qui sont traités.

Je vous propose de ne pas reconduire. En effet, c'était un niveau de preuve extrêmement faible. Soit c'est une étude rétrospective ou une étude ouverte. Ça s'appuyait sur très peu de données. Il y a également des AMM qui ont... Par exemple, je pense au mélanome où il y a YERVOY (ipilimumab) qui a eu une indication en juillet 2011. De ce fait, il n'y a plus tellement de place pour thalidomide.

Je vous propose de ne pas reconduire ces situations et les suivantes. Je vais vous montrer pourquoi je propose de ne pas reconduire les situations. Je vais commencer par l'aphtose sévère. De toute façon toutes ces situations sont en échec des traitements habituels de première intention.

Les données d'observation : depuis qu'il y a eu l'AMM, il y a eu 504 patients qui ont été traités par aphtose sévère et 143 femmes. On avait donné, en 2009, une dérogation s'appuyant sur cinq études randomisées en double aveugle versus placebo qui montraient des bons résultats du produit. Il y avait déjà une demande d'AMM mais qui avait été refusée en 1996. D'ailleurs, c'est pour les quatre situations. C'était sur le risque que ça avait coïncé. Il y a eu un refus d'AMM sur la base de ces études.

Depuis 2009, il y a juste eu une étude ouverte et deux études rétrospectives qui n'ont pas vraiment changé la donne mais qui confirment que le produit marche. Il n'y a pas d'autres alternatives lorsque l'on est en échec des traitements de première intention. Il y a tout de même pas mal de patients qui sont actuellement traités. Il y a un consensus pour dire que chez ces patients, il y a une nécessité d'avoir le traitement.

M. VITTECOQ : On peut imaginer qu'à terme, il y aura une extension de l'indication de l'AMM ou comment les choses vont se passer ?

Evaluateur de l'Afssaps : On va envoyer un courrier. J'ai téléphoné encore hier à Celgene pour savoir. Cependant, ils se réfèrent à leur maison mère. Par conséquent, en France, ils ne peuvent pas donner une réponse. Ils sont bien conscients qu'il y a des patients et qu'il y a une nouvelle loi. Maintenant, dans la nouvelle loi, il y a obligatoirement un suivi des patients. L'objectif est que la situation soit dérogatoire pour trois ans. Par la suite, on évolue vers l'AMM ou alors, il n'y a pas de nécessité du produit.

Dans l'aphtose sévère, franchement, il y a des études, en plus de ça, randomisées. J'aimerais bien qu'ils essayent de redéposer un dossier. De toute façon, c'est un produit qui est à l'Europe. En France, c'est très encadré ; le plan de gestion de risques est super encadrant.

M. VITTECOQ : Ce ne serait plus dérogatoire. Dans l'aphtose, ça me paraît assez évident que ça marche. Cependant, ce statut dérogatoire dans les autres pays d'Europe, comment ça se passe ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non. Il n'y a que nous qui l'avons.

M. VITTECOQ : Dans les autres pays, on peut imaginer qu'il y a des patients qui ont des aphtoses qui sont traités hors AMM dans des circuits... D'accord.

Evaluateur de l'Afssaps : Je n'ai pas de visibilité sur les prescriptions.

M. DEMOLIS : Je peux peut-être vous apporter les précisions là-dessus puisque nous sommes les rapporteurs sur thalidomide à l'Europe.

Pour l'instant, la seule indication qui est acceptée était dans le myélome multiple, en première ligne, chez les patients non éligibles à la transplantation. Vous pouvez vous souvenir que ça a été une indication extrêmement difficile à mettre sur le marché car il y avait des problèmes de tératogénicité des associations des victimes du thalidomide qui surveillaient de très près la remise sur le marché de thalidomide et qui voulaient que ce soit encadrée de précaution.

On a réussi à le remettre sur le marché à la suite de transactions entre les patients atteints de myélome et les victimes du thalidomide, avec un programme de management du risque extrêmement étroit qui était juste à se faufiler entre les exigences des uns et des autres. Depuis, on a régulièrement (tous les deux ans à peu près) des réunions de suivi à l'*European Medicines Agency (EMA)* pour savoir où l'on en est de l'usage de ces médicaments.

La France n'est pas le seul pays à faire usage de thalidomide hors AMM. Ça existe dans plein d'autres pays, à des degrés divers. Chacun se débrouille avec son arsenal juridique. Le fait de savoir si Celgene va demain nous déposer les AMM dans ces indications-là... A titre personnel, je vous exprime mes doutes les plus forts. Entre nous, il n'y a pas grand-chose à y gagner.

Ça sera utilisé hors AMM un peu partout. S'ils veulent, de nouveau, reconvoquer des victimes du thalidomide et expliquer que l'on va, non seulement, donner ce médicament à des gens qui sont atteints de myélome (parmi lesquels il y a peu de femmes en âge de procréer avec un risque que l'on peut espérer raisonnable) et que tout d'un coup, on va se mettre à traiter une population qui est beaucoup plus jeune avec une importante population féminine, ça va être extrêmement difficile. Ça risque de ficher en l'air tout le programme de management du risque. Par conséquent, j'imagine extrêmement mal que Celgene vienne déposer des extensions d'AMM dans ces indications-là pour thalidomide.

Je reviens sur ce qui a pu se passer dans les indications non myélomes. Je me souviens notamment d'une, dans l'érythème noueux de la lèpre qui avait été refusée au niveau centralisé. Ce n'était pas Celgene à l'époque. La raison pour laquelle nous avons refusé, ce n'était pas par défaut d'efficacité ; ce n'était pas parce que l'on considérait que dans la population à traiter, le bénéfice / risque était négatif ; c'était parce que l'on estimait qu'il était impossible d'encadrer raisonnablement le risque tératogène, avec une indication comme celle-là qui risquait d'être une indication largement utilisée en-dehors de l'Europe où l'on ne

maîtrisait pas les risques. De ce fait, on ne voulait pas accepter des risques que d'autres allaient courir à notre place. Ça vous donne une idée de l'ambiance. Je serais extrêmement surpris que Celgene vienne nous dire : « On va déposer des demandes d'extension d'AMM ». Ne rêvons pas.

M. LECHAT : La RTU, on peut la renouveler au bout de trois ans ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non. Normalement, dans la loi, c'est trois ans non renouvelables.

M. LECHAT : Oui, mais les PTT, c'est pareil ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui. Cependant, c'était marqué que c'était renouvelable.

M. LECHAT : Par contre, les PTT, on les renouvelle.

Evaluateur de l'Afssaps : Dans la pratique peut-être, mais ce n'est pas l'esprit de la loi. L'esprit de la loi, ce n'est pas que la dérogation perdure.

M. DOUCET : Dans l'état actuel des choses, s'il y a un problème, un pépin, un accident, le laboratoire n'est pas responsable. De toute manière, il dira que ce n'est pas lui qui a demandé quoi que ce soit.

Vous devinez qui est responsable ? C'est l'Agence ! C'est l'Agence à plein pot !

Je veux dire qu'à partir du moment où le laboratoire se désengage – si à la limite c'était dans une démarche – à partir du moment où il dit clairement qu'il ne cherche pas à avoir une AMM ultérieurement, ça ne le gêne pas que le produit soit utilisé. C'est tout de même un peu choquant sur le plan, je dirais...

M. VITTECOQ : Le laboratoire n'a pas dit que ; c'est M. DEMOLIS qui dit : « J'ai le sentiment, je pense que... »

M. DOUCET : Oui, mais Nathalie nous l'a dit aussi avant qu'elle a des doutes.

Evaluateur de l'Afssaps : De toute façon, ils sont engagés. Si jamais, il n'y a pas de convention, il n'y a pas de RTU.

M. DOUCET : Deuxièmement, de façon un peu plus large pour rebondir sur ce que vous avez dit un peu avant. Cependant, les laboratoires n'ont pas l'air toujours favorable pour organiser des suivis... Dans ce cas-là, que font les sociétés savantes ? Il y en a tout de même un peu. J'en ai assez que tout le monde se désengage : le laboratoire se désengage, les sociétés savantes ne se sentent pas concernées.

Finalement, s'il faut suivre ces patients (parce qu'il est vrai qu'il serait normal d'avoir un suivi, au moins minimum, de ces patients) et que le laboratoire dise : « Nous, on n'a pas tellement envie », on va rester comme ça sans rien faire. Ce n'est pas logique. C'est là où l'on devrait avoir une pression, à la fois vis-à-vis du laboratoire et aussi des sociétés savantes. En effet, les sociétés savantes, pour un certain nombre d'entre elles, sont très demandeuses de ce genre de produit ou utilisent ces produits et ne cherchent pas forcément à instaurer des mesures. On le voit pour un certain nombre d'autres produits lorsque l'on a cinq ou six patients.

De ce fait, il y a quelque chose qu'il faut peut-être prendre en compte. On arrive dans une situation d'impasse. Il y a des grands discours disant qu'il y aura effectivement les RTU, c'est pour trois ans. Que fera-t-on dans trois ans ?

M. VITTECOQ : On va partir aujourd'hui du principe que l'on gère les choses dans le cadre de la loi actuelle. La loi actuelle, c'est la RTU. C'est pour trois ans. Dans trois ans, d'autres personnes diront comment les choses évoluent.

M. RICHE : M. DOUCET, je ne veux pas dire : « Vous découvrez la roue », mais presque. En effet, la situation était déjà comme ça, lorsque l'on faisait les PTT. Sauf erreur de ma part, l'Afssaps écrivait au laboratoire . Quelquefois, les laboratoires se déclaraient relativement intéressés par cette utilisation. Cependant, quelquefois, ils disaient : « Ce n'est pas de notre ressort. C'est complètement en-dehors de notre cadre et on en a strictement rien à faire ».

En termes de responsabilité, que la puissance publique ait une responsabilité, c'est justement la grandeur du travail que l'on fait ; c'est-à-dire que l'on mesure un bénéfice / risque pour des patients. On considère – c'est pour ça d'ailleurs que ces ex PTT, RTU, tout ce que l'on veut, sont extrêmement serrés – qu'il y a des avis de spécialistes ; il y a des avis dans le Comité de qualification ; il y a un passage devant cette Commission qui ne s'oppose pas en termes de sécurité en particulier. Je crois qu'il y a tout un resserrement. C'est à la fois la grandeur du système et les limites du système. C'est comme ça que ça fonctionne depuis toujours.

Il ne faut pas se leurrer. Ça continuera à fonctionner comme ça. Il y aura des niches d'indications et d'utilisation qui n'intéresseront pas les laboratoires. Le législateur, dans un moment de grande prudence, a voté en disant que ça ne serait pas renouvelable.

Les ATU, tout le monde sait bien aussi qu'il y a des ATU qui traînent. Lorsqu'elles traînent et qu'elles sont vraiment utiles, il n'y a personne qui peut les arrêter.

M. VITTECOQ : Nathalie, pour être clair, ce que vous nous proposez en RTU, c'est en accord avec le laboratoire ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non.

M. LECHAT : Si, il faut que le laboratoire soit d'accord.

Evaluateur de l'Afssaps : Là déjà, nous, c'est notre avis qu'il y ait un rapport bénéfice / risque favorable. Par la suite, on va se tourner officiellement vers le laboratoire pour qu'il signe une convention.

La RTU n'est pas encore signée. De ce fait, je me projette. En effet, la convention devra être signée très rapidement. Par contre, là, pour le moment, je ne peux pas vraiment signer de convention avec eux.

Nous, on est favorable. S'il n'y a pas de RTU, c'est parce que le laboratoire n'aura pas signé la convention. A ce moment-là, effectivement, je ne sais pas si la situation dérogatoire sera valide.

M. VITTECOQ : Encore une fois, je pense que maintenant, vraiment il faut que l'on résonne en : quelle question précise pose-t-on aux membres de la Commission d'AMM ? La question précise est : êtes-vous pour que l'on continue un système dérogatoire dans le cadre de l'aphtose sévère pour accéder au thalidomide et dans le cadre de la RTU ?

Compte tenu de ce que vient de dire M. RICHE et la remarque de M. DOUCET, s'il n'y a pas possibilité d'avoir une RTU, à mon avis, on devrait tout arrêter car à ce moment-là, on est dans une situation où tout d'un coup, il y a un risque que l'on assume plus directement... Clairement, si j'avais à voter, je dirais : « S'il n'y a pas la RTU, je suis désolé, on ne peut pas assumer, à ce moment-là, la responsabilité ».

M. DOUCET : M. VITTECOQ, est-ce que la notion de RTU est automatiquement collée à la notion obligatoire de suivi des patients, d'organisation de suivi ? Tout ça, on est d'accord.

M. VITTECOQ : Oui, c'est ce qu'elle vient de nous dire. C'est pour ça que je retourne la question : est-ce qu'il y a un cahier d'observations ?

M. DOUCET : C'est-à-dire que là, on ne va pas voter « pour » ou non la RTU. On va voter pour la RTU, à condition que le laboratoire entérine. C'est-à-dire que si le laboratoire après vous dit : « Vous avez voté, mais nous, ça ne nous intéresse pas », on considère qu'il n'y a pas...

M. VITTECOQ : Je serais plus précis que ça. Je dirais : « La question, c'est êtes-vous pour continuer l'accès du thalidomide dans l'aphtose sévère et uniquement dans le cadre de la RTU ? »

Evaluateur de l'Afssaps : La situation que je vous propose, c'est traitement de l'aphtose sévère en cas d'échec au traitement de première intention dans le cadre d'une RTU.

M. VITTECOQ : Oui, c'est ça. Cela veut dire que s'il n'y a pas la RTU, c'est-à-dire que si le laboratoire dit : « Je ne veux pas signer ce papier-là », il n'y aura pas. Soit ; ça s'arrête.

M. DOUCET : S'il refuse le suivi, il n'y aura pas.

M. VITTECOQ : Pour ma part, j'encouragerai la direction générale de dire : « Je suis désolé, mais nous, en tout cas, on ne veut pas assumer la responsabilité ».

M. DOUCET : Je vois tout à fait ce que vous dites. Dans la question de tout à l'heure, je faisais semblant d'inventer la roue. Dans ce cas-là, il faudrait tout de même que les sociétés savantes se mobilisent.

Je suis d'accord. Attention, je dis ça parce que, par moment, on a un certain nombre d'insistances de la part des spécialistes, des sociétés savantes qui disent : « Mais on a besoin de ceci, on a besoin de cela ». Je dis ça même au niveau régional : « On a besoin de ce produit... ». Par conséquent, charge à eux, dans ce cas-là, de pouvoir organiser parce qu'ils publient. On va dans des congrès, il y a à propos de ceci, il y a à propos d'un cas. Ça, ça ne pose pas de problème. Par contre, dès que l'on demande justement la « charge de surveiller », on ne l'obtient pas. On devrait pouvoir l'obtenir. Ça ne devrait pas poser de problème.

M. VITTECOQ : C'est pour ça que le nouveau cadre de la loi permet de faire ça. Ça apporte une sécurité.

Evaluateur de l'Afssaps : Ça me semble cohérent. D'abord, on a tout revu. Il y en a, on a dit : « Stop » parce qu'il n'y a pas assez de données. Ça me semble cohérent que l'on aille jusqu'au bout. Par la suite, ça dépend du laboratoire. Cependant, si l'on reste dans le flou, si l'on s'attend, si l'Assaps attend le laboratoire

qui attend l'Afssaps... Nous, on a pris position : on est favorable. Maintenant, effectivement, il faut que le laboratoire s'engage.

M. VITTECOQ : C'est pour cela que je voulais bien clarifier les avis de la Commission ; c'est-à-dire : « OK si c'est la RTU ». Si ce n'est pas la RTU... Aujourd'hui, je considère que ce n'est pas acquis. C'est-à-dire, si le laboratoire refuse de signer, à mon avis, éventuellement, on nous repose la question. Cependant, sur le fond, on n'est plus engagé.

M. RICHE : Je rappelle tout de même que ces RTU, toutes ces conditions de prescription, elles découlent du contrat de bon usage et du décret qui prévoit trois types de prescriptions (AMM, PTT qui deviennent des RTU et prescription avec la responsabilité du prescripteur en joignant au dossier un certain nombre de documents). C'est là où je rejoins M. DOUCET. En effet, s'il y a une prise de position des sociétés savantes pour dire : « Effectivement, c'est utile », le prescripteur, sous sa responsabilité avec sa propre couverture de sa propre assurance pourra utiliser le troisièmement de ce fameux décret (qui va être revu, mais qui reste grosso modo identique). Il pourra le faire en appuyant sa prescription, d'une part sur le fait que l'on aura regardé ici un certain nombre de documents et dit que ces documents étaient suffisamment intéressants et plausibles pour faire que l'Afssaps ait demandé aux laboratoires de prendre une RTU. D'autre part si la société savante s'est prononcée, le prescripteur pourra dire... Je fais également référence à ma société savante qui a apporté une caution scientifique. Ça sera possible. Ça sera sous sa responsabilité.

M. VITTECOQ : Nous, on répond à la question sur RTU : OK. Si pas RTU...

M. CARON : L'Afssaps se donne t-elle les moyens de vérifier que le suivi est assuré ?

M. VITTECOQ : J'imagine. Ce n'est pas la question que l'on nous pose à nous. Cependant, je pense que...

M. CARON : Notre vote en dépend.

M. VITTECOQ : Bien entendu.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est la convention qui va déterminer les termes du suivi et les...

M. DOUCET : Dans les fonctions, il y a le protocole ? Il y a un suivi ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est comme une ATU de cohorte.

M. VITTECOQ : Le suivi est assuré par le laboratoire.

M. CLAUDE : Il faudra tout de même, une bonne fois pour toutes, ne pas se faire d'illusion sur la valeur réglementaire et surtout juridique des positions des sociétés savantes. Ce sont, dans la plupart des cas, des associations loi de 1901 ; dans le meilleur des cas, celui des académies, des associations reconnues d'utilité publique. Mis à part, lorsque leur avis – je pense aux académies – est sollicité, par exemple par la direction générale de la santé ou autre, leur opinion devant un tribunal n'est qu'une opinion d'un groupe, mais n'a absolument pas de valeur pour dégager des responsabilités. Il ne faut pas essayer de s'abriter derrière l'apparente sécurité que donnerait un avis de société savante. Pour un tribunal, c'est nul.

M. RICHE : Cependant, en termes de justification...

M. VITTECOQ : On ne va peut-être pas trop avancer parce qu'il y a le cadre de la loi. Nous, on nous pose la question précise. De ce fait, c'est dans le cadre de la loi. Par la suite, la loi doit être respectée et managée par l'Agence. Il faut peut-être que l'on continue.

M. MARZIN : On va être amené à voter sur un rapport bénéfice / risque. On nous a dit qu'il y avait un luxe de précautions, en particulier, pour les femmes enceintes. Est-ce que l'on pourrait rapidement nous rappeler les précautions de façon à nous éclairer dans notre évaluation ?

M. LECHAT : Sur les conditions de surveillance, c'est-à-dire, il doit y avoir un test de grossesse qui doit être fourni au pharmacien. Le pharmacien ne peut pas prescrire s'il n'a pas été délivré le résultat du test de grossesse.

M. MARZIN : Ça, c'est pour les femmes. Pour les hommes ?

M. DEMOLIS : Pour les hommes, il doit y avoir également des tests de grossesse ou une contraception pour la partenaire des hommes qui prennent du thalidomide.

Vous avez tout un arsenal. Vous avez un livret qui est délivré aux patients. Vous avez un livret qui est destiné au médecin. Ce livret est d'une part, de l'information, d'autre part, des documents. Dans les documents, le médecin et le patient doivent signer qu'ils ont bien compris toutes les conditions... Le médecin, lorsqu'il a en face de lui une femme en âge de procréer, doit demander, avant toute prescription,

qu'il y ait un test récent de grossesse négatif. Il doit s'assurer que la patiente suit des contraceptions qui sont recommandées dans le plan. Je ne me souviens plus exactement les détails.

Si c'est un homme, il doit s'assurer qu'il est au courant des précautions et que sa partenaire est éventuellement sous contraception. A chaque fois que l'on revient pour le traitement, on doit recommencer à vérifier à chaque fois. Le pharmacien, avant de délivrer, doit vérifier qu'on lui a présenté un test de grossesse négatif pour les femmes.

M. VITTECOQ : Je pense que le système étant suffisamment dissuasif, car il y avait plein d'indications qui étaient planifiées où alors il n'y a eu aucun inclus ?

M. LECHAT : Ça fait combien d'années que l'on a ces ATU avec le thalidomide ? Françoise, il y a eu combien d'années d'ATU de thalidomide sans aucun cas de grossesse ?

Evaluateur de l'Afssaps : Dix ans.

M. LECHAT : Et combien de patients ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je n'ai pas les chiffres en tête, mais...

Evaluateur de l'Afssaps : C'étaient surtout sur les myélomes.

Evaluateur de l'Afssaps : Le gros était le myélome. Au départ, on n'avait que le myélome troisième ligne. Par la suite, ils ont mis en première ligne. On a eu des milliers de patients dans le myélome.

M. VITTECOQ : Ceci étant, heureusement qu'il n'y en a pas une seule. S'il y en avait une...

M. MARZIN : Une des raisons pour lesquelles on impose ça à l'homme, c'est que le thalidomide passe dans le sperme. Mon voisin m'indique qu'il n'est nulle part indiqué que le thalidomide passe dans le sperme dans les carnets. De ce fait, si ce n'est pas fait, ce serait intéressant que ce soit ajouté pour bien expliquer pourquoi il faut vérifier. Si ce n'est pas fait, il faut le mettre pour bien indiquer pourquoi l'on impose ça aux hommes. C'est tout de même assez contraignant puisque c'est pour l'homme et pour la femme. Par conséquent, il faut bien l'indiquer si ce n'est pas fait.

Evaluateur de l'Afssaps : Le lupus et par extension, la maladie de Jessner-Kanof qui a très peu de patients mais qui a la même prise en charge thérapeutique en première intention, ce sont les antipaludéens de synthèse. On propose de reconduire la situation dérogatoire pour les formes cutanées en échec au traitement de première ligne.

Les données de prescription : c'est à peu près pareil que dans l'aphtose.

Avant 2009, on avait octroyé les situations dérogatoires sur des études ouvertes, mais qui montraient tous des bons résultats de thalidomide dans ces situations d'échec.

Depuis 2009, il y a juste eu une étude ouverte qui a un bon effet du thalidomide.

Le lupus est une maladie qui fluctue. Il y a des rémissions. Ça reprend. Il est difficile d'analyser les données. Il n'y a pas d'alternative. On propose de continuer la situation dérogatoire, toujours dans le cadre de la RTU.

M. TRINH-DUC : M. VITTECOQ, est-ce que l'on peut connaître les durées d'exposition pour chaque indication ? Par exemple pour l'aphtose, est-ce un traitement qui va durer quinze jours ou ce sont des traitements qui sont beaucoup plus longs ? De même pour le lupus et pour le myélome ?

M. VITTECOQ : Disons quelques semaines pour l'aphtose. Ça dépend de la réponse thérapeutique. Pour le lupus, ça, je ne sais pas.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a une dose d'attaque ensuite, une dose minimale efficace. Par la suite, ils maintiennent.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a un entretien.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a une dose d'entretien.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce sont des traitements au long cours.

Evaluateur de l'Afssaps : Dose d'attaque puis, dose minimale efficace. C'est du long cours.

La dose pour le myélome, c'est 200 mg/j. On part avec une dose d'attaque qui est inférieure. Ils essayent de chercher la dose minimale efficace.

M. VITTECOQ : Le nombre de femmes exposées dans le cadre du lupus, c'est ce chiffre-là ?

Evaluateur de l'Afssaps : Depuis 2009.

M. VITTECOQ : Ce n'est pas négligeable.

M. CLAUDE : Je dois dire qu'à l'évidence, pour les toxicologues comme moi qui ont connu l'ère thalidomide, les travaux de Aldridge... on n'est pas rassuré. Il y a une possibilité de dissémination, à partir des gens traités, qui est tout de même inquiétante. Ce n'est peut-être pas dans le cadre du lupus, je ne sais pas. Cependant, c'est dans des pays où la sécurité sanitaire et la dispensation n'est pas contrôlée comme elle l'est dans nos pays. J'en ai connu là, en Italie.

M. VITTECOQ : Le milieu – parce que l'on parlait de société savante – dermatologique a-t-il finalement fixé quelles sont les indications du thalidomide dans le lupus ? Il y a tout de même des traitements dans le lupus. Les femmes qui en reçoivent à l'heure actuelle, c'est quel type d'indication ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est lorsqu'ils sont en impasse thérapeutique, déjà.

M. VITTECOQ : Je n'aime pas le mot « impasse thérapeutique ». Lorsque l'on discute avec des collègues, le mot « impasse thérapeutique », c'est l'auberge espagnole. Il y a des vraies impasses thérapeutiques et il y a...

Evaluateur de l'Afssaps : Le traitement, ce sont les antipaludéens de synthèse. Déjà, les dermatologues espéraient reconduire toutes les situations dérogatoires. On était parti avec onze situations. Vraiment, ça a été une épreuve de force pour fermer sept. Il y en a trois ou quatre où franchement, ils ont dit : « Si vous nous fermez cette porte-là, on est vraiment dans le... »

M. VITTECOQ : Est-ce dans le contexte de ce que vous nous présentez avec la nouvelle loi, c'est-à-dire les RTU ? Je crois qu'il faut que l'indication soit extrêmement claire ; c'est-à-dire : le lupus, après échec des traitements... que tout soit clair.

Evaluateur de l'Afssaps : On l'a marqué : « Après échec des antipaludéens, c'est hydroxychloroquine ou chloroquine ».

M. VITTECOQ : Ça a été vu par le groupe dermatologie ?

M. DOUCET : Est-ce que les données recueillies par l'Observatoire des prescriptions ont permis d'avoir des notions sur le degré d'amélioration ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non.

M. DOUCET : C'est-à-dire qu'en clair, il y a eu 467 patients traités en trois ans. Finalement, combien ont été stabilisés, guéris (si l'on peut guérir)... ? Je ne sais pas. Je ne connais pas cette pathologie-là. Combien ont eu des effets indésirables autres ? Combien ont eu... On doit tout de même avoir des renseignements là-dessus. C'est-à-dire que l'on dispose d'une... même si c'est une étude en ouvert, en observatoire, on doit avoir : 60% des patients se sont améliorés avec une diminution de telle chose. Je ne sais pas... On l'a ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non.

M. DOUCET : On ne l'a pas ?

Evaluateur de l'Afssaps : J'ai demandé. Je vous dis non. Ce n'est pas que je pense que non ; c'est non.

M. VITTECOQ : La nouvelle loi permettra de l'avoir.

M. DOUCET : Attention. Plus tard, ça sera toujours bien. Depuis trois ans – et 2009, ce n'est tout de même pas si loin – on est incapable...

Je rebondis sur la question qui a été posée : est-ce que l'on va pouvoir se donner les moyens de ? Il y a trois ans... Je suis d'accord.

Cependant, le problème se posait en 2009. Je dis ça parce que l'on a aussi ce problème-là parfois pour des AMM avec des ATU où l'on a l'impression qu'il y a des centaines de patients et aucune donnée (on n'a même pas le nom puisque c'est secret ; on a l'âge). Comment se fait-il que l'on ne puisse pas avoir de la part – je reviens encore – des spécialistes qui sont demandeurs qui disent : « Nous, ça nous intéresse. On y croit à ce médicament »... On croit tous, nous, à certains médicaments, contre vents et marrées. Cependant, dans ce cas-là, on se donne les moyens d'y croire. On doit récupérer un certain nombre d'informations pour dire : « On a eu 70% d'amélioration ». Vous voyez ce que ça... même si c'est de l'ouvert, si ce n'est pas de l'ouvert, ce n'est pas grave. On a un suivi de cohorte. On a quelque chose. Là, on n'a rien sur ces patients.

M. VITTECOQ : C'est le problème du lien avec les centres de référence. C'est-à-dire le centre de référence est quelque chose qui rassure. Cependant, sur le fond, la contractualisation du lien entre l'agence et le centre de référence doit être clarifiée. Il y a plein de domaines où c'est un peu comme ça. Le cadre de la loi devrait permettre normalement d'arranger ça. Osons l'espérer. Sinon, on serait désespérés de les voir.

M. DOUCET : Même avant, ça devait et ça ne l'a pas été. Je ne vois pas pourquoi ça serait maintenant.

M. VITTECOQ : C'est le contrat disons entre le laboratoire, l'Agence et les centres de référence.

M. RICHE : On ne réécrit pas l'histoire M. DOUCET. C'est-à-dire qu'avant, on partait sur des actes volontaires, des déclarations spontanées... La RTU maintenant, ça va être différent puisque c'est un contrat. Il est vrai – et l'on bavardait, c'est M. CARON qui me le faisait remarquer – que lorsque l'on va avoir des conventions avec les laboratoires, il va falloir – M. CARON vous pouvez le dire mieux que moi – effectivement les regarder pour voir comment ils assurent la sécurité de produits de ce type par exemple. Il ne faut pas que ce ne soit pas simplement le fait de dire : « On a été d'accord sous réserve qu'il y a une convention puis, on regarde... » Ils ont signé une convention. On ne sait pas ce qu'il y a dedans. Non, il faudra revenir sur cette convention. Il faut avoir un avis, en particulier, de la sécurité de ces produits.

On ne réécrit pas l'histoire M. DOUCET. Si l'on écrit à l'ensemble des collègues pour leur dire : « Qu'est-ce qui s'est passé il y a trois ans ? » Vous le savez vous-même ; personne ne répondra.

M. VITTECOQ : Sur le fond, il y a le cadre de la loi nouvelle, la RTU... C'est comme ça que ça va se passer dorénavant. On est là jusqu'à la fin de notre mandat. Il est clair que globalement, on nous demande un avis pour l'accès à ces médicaments dans le cadre de la RTU ; on nous demande que ça marche bien. C'est tout.

Avant, c'était imparfait. L'article 56 était l'accès au médicament ; ce n'était pas la sécurité.... Aujourd'hui, il y a un cadre nouveau, tant mieux. On ne peut que s'en féliciter et regretter que ce soit seulement aujourd'hui que l'on a ça.

Ce que je ne comprends pas Nathalie, c'est comment ça se fait qu'avant, en trois ans, il y a eu autant de patients exposés et que maintenant, il n'y en a plus beaucoup. C'est-à-dire que tout d'un coup...

Evaluateur de l'Afssaps : Non, c'était juste en février 2012. C'est une photographie en février. Tandis que l'autre, c'est cumulatif.

M. VITTECOQ : C'est un nombre très limité.

M. RICHE : Il n'y en a pas beaucoup par mois..

Evaluateur de l'Afssaps : Par contre, j'ai les données de tolérance. Comme il y a le plan de gestion de risque, j'ai le PSUR qui porte sur octobre 2009 – décembre 2011. Globalement, il n'y a eu aucune grossesse. Il y a eu 20% d'effet neurologique et 14% d'effet thromboembolique.

Lorsque je regarde dans le lupus, il y a eu quatre notifications d'effets indésirables. Dans l'aphtose, il y a eu treize notifications. Ce n'est pas incohérent par rapport aux indications de l'AMM.

Effectivement, il y a plus de prescriptions dans l'AMM. Il y a ces chiffres. Ce n'est pas alarmant. Quatre notifications... En décembre 2011, il y avait des patients qui étaient traités dans le cadre du lupus. Je pense que ce qui vous intéressaient le plus, c'étaient les données d'efficacité.

M. VITTECOQ : Je sens un petit malaise, pour le moins. L'aphtose, je suis assez convaincu. Autant pour le lupus, ça ne me paraît pas très clair sur : quels vont être les personnes... surtout que ce sont des femmes. Ce sont des femmes jeunes en plus. Avec la problématique de la grossesse, ça interpelle un peu.

Quels sont vraiment les critères. Est-ce que c'est vraiment satisfaisant après échec des antipaludéens de synthèse ? En effet, dans les lupus que l'on voit, il y a des gens qui ont des corticoïdes ; il y a des gens qui ont...

Evaluateur de l'Afssaps : Déjà le lupus, ce sont des formes cutanées.

M. RICHE : M. le président, dans le mode de fonctionnement de l'élaboration de ces RTU, anciens PTT, il y a un groupe de spécialistes qui regarde en termes de bénéfice. Le Comité de qualification ne se positionne qu'en termes de respect des procédures et justement, de sécurité... que tout est relativement *clean*.

Il est vrai que c'est après l'avis d'un groupe de spécialistes qui ont dit qu'ils avaient besoin de ça. Effectivement, la Commission d'AMM, dans son ensemble, a tout à fait le droit de redemander une évaluation plus large du bénéfice, voire du risque. C'est tout à fait son droit si elle considère que le groupe... C'est la même chose lorsque l'on voit quelque chose qui passe au groupe de cancérologie, au groupe de diabétologie... Il y a un groupe qui a donné un avis en termes de bénéfice.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est-à-dire que lorsque la grossesse est super bien encadrée, comme c'est le cas en France, finalement le thalidomide a un rapport bénéfice / risque qui est meilleur que les autres alternatives. Par la suite, lorsque l'on passe – par exemple pour corticoïde, ce n'est pas génial à long cours

– au tacrolimus, c'est ça. C'est entre la peste et le choléra. Là, le thalidomide est super bien encadré sur ce qui nous fait peur.

M. TRINH-DUC : Le risque, c'est clair, c'est la tératogénicité. Que va pouvoir faire le laboratoire si tant est qu'il accepte pour encadrer le risque de dissémination par l'homme qui aurait pris ce médicament-là ? C'est impossible. Il n'y a pas de moyen de pouvoir dire : « Ce monsieur-là, il prend ce traitement-là ; il faut impérativement qu'il ait des rapports qui soient protégés... » Que va pouvoir faire le laboratoire pour faire en sorte que ça soit, en termes de sécurité mieux, que le Plan de Gestion des Risques (PGR) par exemple. Il n'y a rien.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce n'est pas mieux. C'est le PGR.

M. TRINH-DUC : Non, ça ne change rien. On déplace simplement la responsabilité de l'Agence vers le laboratoire. Cependant, en termes de sécurité, au niveau de la santé publique, ça ne changera rien. Le risque restera le même.

Evaluateur de l'Afssaps : L'encadrement du risque est exactement celui de l'indication de l'AMM.

La dernière est la lèpre. Dans les formes aiguës, sévères de lèpre, dans le cadre d'une RTU, il y a très peu de patients en France. Il y a eu plusieurs essais cliniques randomisés qui ont montré qu'il y avait un intérêt.

Depuis 2009, il n'y a pas eu d'étude transcendantale. Il y a eu une étude comparative qui porte sur 60 patients qui montre que le thalidomide fait mieux que les corticoïdes. Les corticoïdes sont recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans les pays d'endémie où ils ne prescrivent pas le thalidomide.

En France, les dermatologues préfèrent thalidomide qui a un meilleur rapport bénéfice / risque. En effet, corticoïde au long cours a une tolérance qui est moins bonne que thalidomide.

Ce sont très peu de cas. Pour ces cas en échec, on proposait aussi... Là, c'est sûr qu'il n'y aura jamais d'AMM en France. Il y a très peu de patients. C'est acceptable en France parce qu'il y a un plan de gestion de risques qui est drastique. En dehors de la France, par exemple les pays d'endémie, ils ne vont jamais prescrire le thalidomide.

M. DOUCET : Ils n'ont pas d'agence de médicaments de toute façon.

M. VITTECOQ : Finalement, on nous demande l'avis de façon globale sur les trois ou il faut qu'on le fasse séparé ? On peut peut-être voir les quatre.

Le mélanome métastatique, vous l'avez retiré. Il a eu des éléments nouveaux en termes d'AMM.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui. C'est le mélanome métastatique...

M. VITTECOQ : Dans la liste que l'on a, vous dites : « C'est mélanome... »

Evaluateur de l'Afssaps : C'est l'avant-dernier.

M. MASSON : La rhumatologie fait partie du titre du chapitre que l'on évalue actuellement. Les rhumatologues n'ont pas le droit de prescrire le thalidomide.

Je voudrais insister sur un point particulier qui existe maintenant depuis à peu près trois ans. Il est vrai que les rhumatologues – parce que les hématologues ne peuvent pas prendre en charge tous les myélomes – gardent, après des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), la prise en charge de patients qui ont un myélome au-delà de 65 ans et qui sont sous protocole Alexanian plus thalidomide. Les effets secondaires du thalidomide, dans ce cas-là, sont surtout les thromboses veineuses, artérielles et les neuropathies périphériques.

La situation telle qu'elle se présente actuellement est que le rhumatologue, finalement, demande, par exemple, à un externe d'aller en hématologie pour trouver quelqu'un qui est capable de signer une ordonnance de thalidomide sans avoir vu le patient, le dossier ayant été simplement discuté en RCP.

Ça paraît une situation kafkaïenne. On sait qu'il y a des difficultés particulières avec le thalidomide. Cependant, il faudrait peut-être que l'on donne l'autorisation, officiellement, aux rhumatologues de prescrire le thalidomide, notamment dans le myélome ou éventuellement, certaines maladies systémiques.

M. ALBIN : Juste un petit mot : c'est un dossier qui revient. On en a déjà parlé il y a deux ans, avec la Société française d'hématologie. Je crois que les deux sociétés savantes devaient se rencontrer pour aborder ce problème. Il avait aussi été évoqué la possibilité de faire passer les dossiers en RCP, comme le Code de santé publique nous y oblige. La RCP doit intégrer en son sein, pour prendre une décision d'hématologie, un hématologue.

La problématique, c'est la première ligne. En première ligne, le myélome de plus de 65 ans, pourquoi pas ? Cependant, lorsque ce sont les patients en énième ligne avec des toxicités hématologiques majeures, est-ce que l'on peut s'attendre à ce qu'il y ait une expertise de la maladie hématologique qui soit intéressante ?

Sur ce dossier-là, il y avait appel à discussion entre les deux sociétés savantes. Il est vrai que ça semble difficile de le régler, aujourd'hui, en Commission d'AMM.

M. VITTECOQ : On ne va pas le régler aujourd'hui. Ça fait un moment que ce sujet existe. C'est passé par l'Ordre des médecins. Moi-même, je suis allé avec mon bâton de pèlerin au GTOH pour en discuter.

Pour l'instant, on est sur un sujet qui est sensible : le thalidomide pour lequel il y a les conditions de prescription spécifiques. Ils pensent que ce sont celles-là. Maintenant, je suis d'accord avec ce que dit M. MASSON, il y a un vrai sujet – je le vois dans mon hôpital – où il y a des myélomes en rhumatologie. C'est la croix et la bannière pour le rhumatologue qui se débrouille pour, de toute façon, faire signer un papier à un moment ou à un autre.

Je crois qu'effectivement, la solution ce sont les RCP...

M. ALBIN : Trois points législatifs, il y a tout de même la valorisation (VAE) qui est passée, qui est aussi une approche du problème. Il y a le Conseil national de l'ordre qui s'est aussi occupé de la prescription (qui peut prescrire ?). Actuellement, il y a des dispositifs législatifs mis en place qui pourraient peut-être aussi répondre à cette question.

M. MASSON : Le RCP bien entendu est obligatoire. Les rhumatologues ne prennent pas en charge seuls des myélomes. Le RCP est obligatoire. Par la suite, la question a été posée : pendant combien de temps traite-t-on les patients ? Si ça va bien, ça dure plusieurs années. On ne rediscute pas le RCP, bien entendu, si le patient va bien. Ce n'est pas facile dans le quotidien.

M. VITTECOQ : On ne va pas trancher parce que ça ne fait pas partie des questions qui sont à l'ordre du jour aujourd'hui. Cependant, en pratique, je suis d'accord pour que l'on dise dans notre compte rendu qu'il y a une vraie question qui est posée, à l'heure actuelle, sur l'accès au thalidomide dans les services de rhumatologie pour un certain nombre de patients atteints de myélomes, avec des prescriptions qui sont finalement peut-être « bidouillées ». Le mot « bidouillées », je ne sais pas comment ça se traduit par rapport au verbatim. Cependant, c'est la réalité ; c'est une réalité de terrain.

Evaluateur de l'Afssaps : On le mettra peut-être lorsque je vous parlerai justement des situations hors AMM en hématologie parce que je vais revenir vers vous. Je pense lors d'une prochaine commission

M. VITTECOQ : Il faut que l'on tranche là, sur les quatre. Est-ce que vous êtes d'accord en pratique ? C'est ça la question qui est posée.

Dans le cadre de la RTU, on ne revient pas sur la nouvelle loi, le suivi, le cahier... On peut dire simplement que la Commission est prête à revoir les cahiers si c'est nécessaire. Sur le fond, c'est la responsabilité de l'Agence par la suite, et du lien qu'il y a entre l'Agence et l'industriel.

Est-ce que vous êtes d'accord sur ces quatre indications telles qu'elles sont présentées là ?

M. DOUCET : J'ai une question : quel est l'impact de notre décision, indépendamment du contexte français, sur les pays limitrophes et l'utilisation de ces produits dans les pays limitrophes ?

J'ai souvenir qu'une fois, lorsque l'on a discuté d'un médicament, on avait dit : « Ce médicament, ça va poser problème parce que dans tel ou tel autre pays – je crois que c'était l'Afrique – il peut y avoir une utilisation... » Là, on est face à des pathologies. Si l'on voit l'aphtose, notamment s'il y a la maladie de Behçet... encore une fois, sur le plan sécurité, est-ce que l'on va être dans la possibilité d'avoir – vous allez nous dire : « Ça ne nous concerne pas » – dans les pays où il y a la maladie de Behçet, une entrée plus forte de ces produits-là, à partir du moment où l'on aura accepté la RTU et où ça suivra ? Encore une fois, il y a des conditions.

Il y a autre chose qui me surprend beaucoup : c'est que dans la mesure où l'on est sur des utilisations test pour voir, on a tout de même un nombre de femmes en âge de procréer qui est important. Ça me gêne un peu que ces produits aient été « essayés » y compris chez des femmes en âge de procréer. Qu'on les essaye d'abord chez des gens – compte tenu de tous les risques qu'il y a et qui sont inhérents et que le prescripteur doit connaître et qu'il connaît – qui ont plus de 50 ans... chez l'homme.

Déjà, c'est sur des pathologies dont on ne sait pas ce que ça va donner. Finalement, on ne sait pas trop ; il n'y a pas eu d'étude hyper précise ; c'est ce que vous nous avez dit. En plus, que le prescripteur le fasse chez des femmes en âge de procréer, c'est quelque chose qui, sur le plan éthique, pose question de l'importance que le prescripteur donne à son acte et à son risque.

M. VITTECOQ : Sur la première partie de la discussion, c'est-à-dire qu'est-ce qui va se passer dans les autres pays ? Sur le fond, on est dans le cadre de la loi française, à l'heure actuelle, dans notre pays et tout. On peut imaginer qu'au niveau de l'Europe des choses aient changés.

Autrefois, les ATU étaient un phénomène spécifiquement français qui est en train d'évoluer. Si cette RTU est quelque chose qui est validé, qui montre son intérêt dans les années à venir, j'imagine que ça changera la donne. Pour l'instant, on raisonne en France.

M. DOUCET : Le patient qui est franco-tunisien, qui a sa maladie de Behçet et qui va se faire prescrire son thalidomide en France, à juste titre, lorsqu'il va retourner en Tunisie, je ne sais pas comment vous allez pouvoir le suivre. Par la suite, il y a les marchés... C'est aussi quelque chose à connaître sur le plan de l'impact. Il y a la loi. M. VITTECOQ, ne nous retranchons pas en disant : « La loi va tout faire. La loi, à partir de demain, c'est fantastique ».

M. VITTECOQ : Dans ce cas-là, si vous mettez ça en avant comme inquiétude... Par exemple pour la lèpre, je pourrais vous raconter des histoires avec des traitements antiléproux chez les patients africains. Oui, on essaye de faire ce que l'on peut.

Si l'on ne croit pas en notre système, à ce moment-là, on ne fait rien. Arrêtons tout. Thalidomide est dans le cadre de l'AMM, point barre. Il n'y a pas d'autres indications.

M. DOUCET : Je vous rappelle tout de même que lorsqu'il y a eu un problème de qualité de produit (c'était pour le VIH. Il y avait une histoire de cuve ; c'était un produit Roche), on avait dit que l'on ne pouvait plus suivre les patients, dans la mesure où c'était un produit qui était diffusé principalement en Afrique. Finalement, ça n'a pas ému beaucoup de gens de se dire : « En dehors de nous, ce produit qui avait un potentiel... » On n'a jamais su finalement ce qui... A priori non, peut-être pas. Finalement, il était surtout prescrit et utilisé en Afrique. Je me souviens, c'était même vous qui avez dit que la personne venait chercher son médicament et qu'elle repartait pendant un mois dans sa brousse. Quelque part, on a une responsabilité.

M. VITTECOQ : On va voir pour les quatre indications parce que l'on ne peut pas faire séparé ; sauf si vous souhaitez que ce soit séparé. Est-ce que vous êtes d'accord, globalement, pour que dans le cadre de la RTU ces quatre indications... Ça veut dire que les autres – on est bien d'accord Nathalie – sont strictement arrêtées.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des gens qui sont contre ? non. Qui s'abstiennent ? Trois abstentions.

Résultat : *Avis favorable au maintien de la situation dérogatoire des quatre situations.*

▪ Demande d'ATU de cohorte

M. VITTECOQ : Là, ce que l'on doit avoir, c'est un lien de parenté avec un imide. C'est le pomalidomide dans le cadre d'une demande d'ATU.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est un nouvel imide, un petit frère de thalidomide et de lénalidomide des laboratoires Celgene, toujours par voie orale, dans une indication revendiquée pour cette ATU de cohorte qui est le traitement du myélome multiple réfractaire, en échappement, en association avec la dexaméthasone lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

Le myélome multiple, il y a à peu près 4 000 nouveaux cas par an, en France. Un myélome diagnostiqué a une survie moyenne d'environ cinq ans. Approximativement, il y a 20 nouveaux patients réfractaires à tout traitement par mois soit environ 200 à 250 par an. Ces myélomes réfractaires à tout ont une survie moyenne de six à huit mois.

Les traitements disponibles dans le myélome multiple se sont largement étendus ces dernières années. Sont disponibles aujourd'hui : le bortézomib, le lénalidomide, le thalidomide, bien sûr, les alkylants. Il reste, bien entendu, la greffe de cellule souche, récemment la bendamustine et la dexaméthasone. Tous ces médicaments sont administrés en monothérapie ou en association selon le patient.

Le pomalidomide est un imide analogue de thalidomide et de lénalidomide. C'est un immunomodulateur qui n'a aucune autorisation de mise sur le marché, aujourd'hui, dans aucun pays.

Le laboratoire Celgene vient de déposer un dossier pour une ATU de cohorte. Ce dossier – comme vous allez le voir – pose de multiples questions.

Sur le plan pharmaceutique, déjà, il y a des questions en termes d'impureté, questions :

- qui sont bloquantes pour une autorisation de mise sur le marché en tant que telle,
- qui n'étaient pas bloquantes pour des ATU nominatives,
- qui posent question pour une ATU de cohorte.

Questions qui pourront être levées – on l'espère – par le laboratoire, si on leur demande d'y répondre.

Sur le plan préclinique, il y a des questions précliniques, pas tant le troisième point qui est sur les études de tératogénèse (qui, finalement, comme les autres imides, ce produit sera contre-indiqué chez la femme enceinte et sera très encadré chez les femmes susceptibles de procréer). Essentiellement, une question préclinique concerne l'apparition d'une Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM) chez le singe, chez un singe femelle à la dose de 1 mg/kg/j. Des questions se posent sur l'interprétation des faits observés chez ces singes et notamment – et je me permets de lire le rapport de la préclinique – « des questions sur les effets immunosuppresseurs qui ont été associés à une infection staphylococcique, une inflammation chronique du côlon et une atrophie villositaire de l'intestin grêle ; infections qui ont nécessité l'euthanasie des animaux ». La préclinique aimerait avoir des éclaircissements sur ces phénomènes.

Sur le plan clinique, les laboratoires ont déposé trois études : deux études menées par Celgene et une étude menée par l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM).

Cette première étude qui est une étude de phase Ib, une étude d'escalade de dose n'apporte pas énormément de contribution.

La deuxième étude qui est très contributive est une étude de phase Ib/II. La première phase de cette étude est aussi une escalade de dose et a permis de déterminer la dose maximale tolérée à 4 mg/j. La deuxième phase de cette étude a été menée : pomalidomide associé à la dexaméthasone versus pomalidomide chez 200 patients. C'est une étude multicentrique internationale, chez des patients qui étaient réfractaires à plus de deux lignes de traitement, sachant que les patients avaient reçu entre deux et treize lignes de traitement avec une médiane à cinq lignes.

L'objectif primaire de cette étude était la survie sans progression et les objectifs secondaires étaient le délai de réponse, les taux de réponse, leur durée et la survie globale.

Pour cette étude, les résultats montrent, en termes d'objectif primaire sur la survie sans progression, une durée de survie de seize semaines et demie dans le bras pomalidomide/dexaméthasone et dans le bras pomalidomide seul, dix semaines et demie. En termes strict, on ne peut que conclure que pomalidomide associé à dexaméthasone fait mieux que pomalidomide seul.

Néanmoins, ce n'est pas suffisant. Lorsque l'on regarde les objectifs secondaires et notamment, la survie globale, on voit une médiane de survie, dans le bras pomalidomide/dexaméthasone, de 62 semaines versus 59 semaines dans le bras pomalidomide seul. Ce sont des chiffres extrêmement intéressants et très contributifs sur cette présomption d'efficacité que l'on pressent avec ce produit.

Une étude de phase II menée par l'IFM a également été déposée à l'appui de cette demande de Celgene. C'était une étude multicentrique en ouvert randomisée de pomalidomide 4 mg/j J1 à J21 sur 28 jours plus dexaméthasone à 40 mg/semaine versus pomalidomide 28 jours sur 28 aussi associé à la dexaméthasone qui a permis de montrer que ces deux schémas thérapeutiques étaient sensiblement superposables. Le critère principal (en taux de réponse) montre un taux de réponse de 34,9% pour un bras et 34,1% pour l'autre.

Là encore, en termes de survie sans progression, dans les deux bras, la survie sans progression a été de 25 semaines, ce qui est aussi un résultat extrêmement intéressant au regard des résultats que l'on connaît habituellement chez ce type de patient lourdement prétraité.

Actuellement, une étude est en cours. C'est l'étude Nimbus qui est une étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée. Elle va comparer pomalidomide 4 mg/j 21 jours sur 28 plus dexaméthasone versus dexaméthasone forte dose. Cette étude, actuellement, est en cours de recrutement : 426 patients sont attendus ; il y a treize centres en France. La fin des inclusions pour cette étude est prévue au mois de juillet.

M. VITTECOQ : Et l'analyse intermédiaire ?

Evaluateur de l'Afssaps : L'analyse intermédiaire n'est pas prévue, n'a pas été prévue au protocole et ne sera pas effectuée.

M. VITTECOQ : En termes de jugement, c'est un critère dur, j'imagine, non ?

Evaluateur de l'Afssaps : Comment ?

M. VITTECOQ : Le critère de jugement, est-ce un critère dur ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, c'est la survie sans progression avec tous les critères de délai de réponse .

En termes de tolérance, comme les produits de la même classe, il y a eu des effets indésirables fréquents : plus de 20% des patients ont présenté des effets indésirables, notamment hématologiques (neutropénie, anémie, thrombopénie) et des effets indésirables non hématologiques (fatigue, constipation, diarrhée, pneumonie et infection des voies aériennes supérieures). D'autres effets indésirables aussi qui étaient des effets indésirables attendus étaient moins fréquents mais présents et pouvant potentiellement être graves, à type de thrombose veineuse profonde et les neuropathies périphériques. En effet, pomalidomide entraîne aussi des neuropathies périphériques à moindre degré par rapport à thalidomide, mais néanmoins...

Au vu de ces données, des ATU nominatives ont débuté depuis octobre 2011. Ce sont des ATU nominatives encadrées par un protocole d'utilisation thérapeutique.

Fin décembre, on a reçu le premier rapport de synthèse où il y avait eu, au cours de ces trois premiers mois, 23 patients traités, tous avec des myélomes réfractaires en rechute et en échec de tous les traitements disponibles à ce jour. C'étaient tous des patients qui ne pouvaient être inclus dans l'essai clinique de phase III en cours. Il y a eu quatre effets indésirables, dont trois graves, qui ont été trois décès : deux pour cause non précisée et une pour progression de la maladie. Le quatrième effet indésirable notifié à ce moment-là était une neutropénie et une thrombopénie.

A ce jour, en termes d'ATU nominative, il y a 55 patients traités. Il y a eu pour la même période 50 demandes d'ATU qui ont été refusées pour des patients qui pouvaient être inclus dans l'essai clinique, ou pour des patients qui avaient été refusés dans l'essai clinique mais qui ne pouvaient pas recevoir le produit pour des raisons d'insuffisance rénale, de pathologie hématologique trop profonde. Par conséquent, l'ATU nominative a, elle aussi, été refusée.

Ces ATU sont réservées aux patients qui ont un myélome multiple réfractaire à tous les traitements disponibles, non incluables dans Nimbus, qui nécessitent, par analogie à thalidomide et lénalidomide : un accord de soin et de contraception, un engagement à suivre la contraception, un test de grossesse pour les femmes susceptibles de procréer et un préservatif utilisé par les hommes ainsi qu'une information des patients sur le risque thromboembolique. Comme pour l'essai clinique, les patients ne peuvent pas débuter le traitement s'ils ont :

- une thrombopénie profonde ou des polynucléaires inférieurs à 1000,
- une anémie profonde,
- une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min sachant qu'à ce jour, il n'y a aucune donnée disponible, ni aucune étude clinique menée encore chez l'insuffisant rénal, et
- une fonction hépatique qui ne soit pas trop altérée.

Les modalités de surveillance : avant le traitement, il y a un certain nombre d'examens à faire qui sont exigés avant la mise sous traitement, et des examens à reconduire tous les mois ou tous les trois mois selon.

En conclusion, ce dossier déposé pose plusieurs questions : des questions sur le plan pharmaceutique et sur le plan préclinique pour lesquelles on pourrait probablement avoir très rapidement une réponse de la part du laboratoire. Sur le plan clinique, les données sont très préliminaires. Nous n'avons aucune donnée comparative directe. On peut simplement présumer d'une efficacité sur des données comparatives indirectes, connaissant l'évolution naturelle de la maladie chez ces patients qui sont très lourdement prétraités par rapport aux données que l'on a aujourd'hui qui laissent présumer, tout de même, de l'efficacité de ce produit.

On pourrait discuter : faut-il ou ne faut-il pas débuter une ATU de cohorte aujourd'hui ?

Représentant de l'association AF3M : Je suis président de l'association française des malades du myélome multiple (AF3M). J'ai été invité pour l'examen de ce dossier.

Ce que je voudrais dire pour commencer, c'est que pour moi – en fait, pour l'association – par rapport aux échos que l'on a, pomalidomide est apparu comme médicament de la dernière chance dans les situations que l'on connaît malheureusement beaucoup trop dans l'association. Ce sont des gens pour qui les traitements que l'on appelle « classiques » maintenant sont soit inefficaces, soit insupportables. Par exemple, thalidomide, vu côté malade, j'ai l'impression que la quasi-totalité des malades de myélome que l'on traite par thalidomide arrêtent le thalidomide parce qu'il devient insupportable à cause des neuropathies.

De ce fait, c'est la situation thalidomide égale neuropathie. Cependant, la situation se retrouve aussi avec Velcade et avec Revlimid pour d'autres phénomènes. Il y a aussi le cas où le médicament n'empêche pas le myélome de se réveiller plus ou moins fortement.

On a pris connaissance de cet espoir à l'occasion de l'essai de phase II de l'IFM qui s'est terminé il y a un an maintenant, à peu près. Pour chacun des malades qui était dans cette situation, à n'avoir plus rien comme traitement possible – je pense que c'était la même chose pour l'hématologue qui était de l'autre côté du bureau – il y avait l'idée que pomalidomide pouvait offrir une possibilité de survie (il ne faut pas rêver sur les années) sur des mois ; ça semblait à peu près avéré. C'est à la fois un espoir et une situation d'urgence.

L'association a, dans le courant de l'année dernière, essayé de voir ce qui retardait l'accès à ce médicament ? Il y avait des phénomènes administratifs. J'ai l'impression qu'il y en avait de plusieurs côtés : d'une part des agences qui doivent respecter des protocoles administratifs, d'autre part du laboratoire qui – semble-t-il – n'avait pas forcément comme objectif de rentrer dans le cadre de l'Agence. Le déblocage dont vous avez parlé fin septembre correspondait au dépôt d'un dossier d'ATU de cohorte pour le laboratoire. Au niveau de chaque malade et de l'association (de chaque malade, c'est évident, l'association, un peu moins), que ça soit une ATU nominative de façon isolée ou une ATU nominative dans le cadre d'une ATU de cohorte, c'est un point qui est complètement étranger aux préoccupations. Cependant, cet espoir de traitement est quelque chose d'incontournable.

L'association défendra le droit à l'accès aux médicaments, même lorsqu'il y a des risques, pour chacun des malades, dans toute situation. Je pense que c'est aussi le cas des hématologues concernés.

M. VITTECOQ : OK. Peut-être, il faut que l'on décline ; d'abord, les points de discussion.

Sur le préclinique : je suis désolé parce qu'il soit parti, mais je ne sais pas si parmi nos toxicologues présents, certains peuvent vous éclairer. Je voudrais savoir si dans l'état actuel du dossier, le pomalidomide – pour lequel on ne discute pas l'AMM à l'heure actuelle, mais une ATU – au moment de l'ATU que l'on a eue pour les autres produits de la classe, on était au même état de discussion, à peu près, non ? Ou il est plus toxique ? C'est ça que je veux savoir finalement.

M. MARZIN : C'est la question que l'on se pose.

M. CLAUDE : Oui. Personnellement, je pense que M. MARZIN qui a beaucoup vécu, comme moi, les épisodes de ces produits et aussi d'autres, on voudrait bien avoir, sans jeu de mots, un embryon de toxicologie. Comment se situe, notamment, en reprotoxicologie ce produit par rapport aux autres ? Là, j'ai l'impression que l'on ne sait rien. Je n'ai jamais...

M. MARZIN : Oui, le dossier préclinique – si je me souviens bien – est d'assez mauvaise qualité. On a toujours le souvenir du Revlimid pour lequel tout était bien en tératogénéicité, jusqu'au jour où l'on a fait des demandes complémentaires. Ces demandes complémentaires se sont avérées, en particulier chez le singe, comme un vrai tératogène. Même dans l'étude préliminaire où il y avait deux femelles par dose, tous les petits avaient des pouces absents. Là, le produit a été classé tératogène, alors que le laboratoire se battait pour que l'on ne le classe pas tératogène.

On a ça en mémoire. On a, pour le cas de ce produit, un dossier de mauvaise qualité pour lequel on n'a pas suffisamment de réponses. C'est pour ça que l'on a toutes ces questions. Par conséquent, dire comment il se situe par rapport aux autres, on n'a pas suffisamment d'éléments pour répondre, compte tenu de la mauvaise qualité du dossier.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il peut être plus tératogène que les autres ?

M. MARZIN : Non. Plus tératogène que thalidomide, certainement pas. Cependant, Revlimid, sur les tests classiques (rat, lapin), il était plutôt moins. Par contre, lorsque l'on est passé chez le singe, il l'était tout autant que thalidomide. Par conséquent là, on a des soupçons. A partir du moment où l'on a des soupçons, compte tenu que pour le produit (il y a des femmes en âge de procréer qui sont traitées), on doit appliquer les mêmes protocoles tant que l'on n'a pas les réponses à ces questions.

M. VITTECOQ : Bien sûr. D'accord. Finalement, c'est appliquer un principe de précaution compte tenu d'un dossier qui n'est pas suffisamment étayé à l'heure actuelle. Cependant, si l'on applique les mêmes règles, en tout cas en ce qui concerne la tératogénéicité, on ne voit pas ce qu'il peut y avoir de plus.

M. MARZIN : Oui. Absolument.

M. VITTECOQ : J'avais compris qu'il y avait des aspects d'inflammation en plus qui étaient peut-être plus spécifiques.

M. MARZIN : Voilà. Il y a des problèmes d'infection chez les animaux : une immunodépression qui semble plus profonde qu'avec les autres produits. Par conséquent, on se pose la question : est-ce qu'effectivement,

on risque d'avoir une immunodépression ? Alors que les autres, ce n'était pas une immunodépression importante, on n'est pas dans le cas d'une cyclosporine. On n'est pas avec une très profonde immunodépression avec Revlimid et avec thalidomide. Tandis que là, on avait, chez des animaux traités, cette fois-ci dans des traitements longs termes, des signes d'immunodépression. Est-ce le laboratoire qui a mal travaillé parce qu'il y avait des infections opportunistes qui seraient arrivées sur n'importe quel traitement, ou est-ce que ça a été facilité par une immunodépression importante ? C'est la question qui est posée au laboratoire. C'est la véritable question que l'on a par rapport aux autres produits de cette famille.

M. VITTECOQ : Oui. Je pose la question à M. ALBIN parce que, bien entendu, votre avis va être important dans toute la suite de la discussion. Sans parler de l'efficacité, uniquement sur la toxicité immunitaire, finalement, est-ce qu'il ressort, dans l'état du dossier à l'heure actuelle, qu'il y a peut-être plus de risques infectieux ou pas ?

M. ALBIN : Je n'ai pas l'impression qu'il y ait plus de risques par rapport aux autres mais... Par la suite, il faut voir le profil des malades, si vous voulez. Ce sont des malades surtraités. Il y a un point important. Vous regardez l'étude de Richardson : 220 patients, il y a tout de même 75% des patients qui ont eu une *stem cells*, qui ont été transplantées. De ce fait, en termes d'intensité de traitement, ce sont vraiment des malades surtraités. Automatiquement, si vous collez un autre imide en énième ligne (parce que le mot-clé, c'est énième ligne), oui, vous avez une toxicité qui est liée au thérapeutique antérieur. Par conséquent, le médicament peut apparaître toxique dans cette prescription.

M. MARZIN : Oui, puis quelquefois associé avec des corticoïdes.

M. VITTECOQ : Oui, plus la dexaméthasone.

M. ALBIN : Oui, plus la dexaméthasone.

M. MARZIN : Il y a un effet immunodépresseur.

M. VITTECOQ : Sur la toxicité, vous voudriez une question ?

M. MARZIN : En admettant que ce produit soit plus immunodépresseur que les autres, est-ce que vous avez les moyens de le suivre sur ce petit nombre de malades ?

M. ALBIN : Les moyens... Je ne sais pas s'il a plus d'immunotoxicité. De plus, sur le long terme ou le moyen terme pour les effets secondaires, il faut tout de même voir s'il y a des patients qui sont à énième ligne avec une survie de six à neuf mois d'après les données que l'on a. De ce fait, en termes d'effets à moyen terme, c'est un peu... C'est surtout l'effet immédiat. En effet, vous avez une maladie évolutive, donc, un pronostic vital qui est engagé dans les mois qui viennent.

M. VITTECOQ : La question que je posais, c'est finalement le nombre de *sepsis*. Est-ce qu'il apparaît qu'il y en aurait plus ? On sait que les myélomes à des stades avancés entraînent plus de *sepsis* que la population en général ; ça, c'est clair. Cependant, est-ce qu'il semble qu'il y en ait plus ? La réponse, a priori, ne saute pas aux yeux.

M. ALBIN : Ça ne saute pas aux yeux. On n'a pas vraiment les données comparatives qui permettent de le dire. Ça ne saute pas aux yeux, non.

M. VITTECOQ : On peut discuter de l'efficacité maintenant ? J'ai envie de me retourner, maintenant, vers l'oncologue de notre Commission aujourd'hui.

Ce que je n'arrive pas à comprendre – mais je ne suis pas spécialiste de ça – c'est : qu'est-ce qu'il apporte de plus que les autres ?

M. ALBIN : Ce qu'il apporte de plus par rapport aux autres, c'est par rapport à rien. C'est la question que l'on peut poser. C'est la question du comparateur en énième ligne dans un myélome.

Je voudrais juste essayer de vous donner le point de vue... C'est plutôt le point de vue de la société savante, du groupe de travail interne à l'Afssaps et de l'IFM qui est un groupe coopérateur qui fait que la majorité des myélomes au sein de la Société Française d'Hématologie (SFH) sont traités selon les recommandations de l'IFM. Clairement, on a trois protocoles qui nous ont été présentés, qui amènent à une posologie ou un schéma de traitement qui est pomalidomide-dexaméthasone (un schéma de 21 jours associé à la dexaméthasone).

Il me semble important d'insister – et comme nous l'a dit le représentant des patients – sur le fait qu'il s'agisse de patients en énième ligne, de patients fortement traités, lourdement traités. Sur cette population difficile, les trois études montrent tout de même une efficacité du médicament avec des taux de réponse qui sont encourageants et qui sont, pour les deux études (celle de Richardson et celle de l'IFM), de 35%. 35% de réponses sur des patients qui ont reçu n-lignes de traitement, ça paraît encourageant.

En termes de survie, bien entendu, il n'y a pas d'étude comparative. On a juste cette survie qui approche les quatorze mois, alors que les données historiques montrent que les patients en énième ligne sont à une survie de six à neuf mois. Par conséquent, on a l'impression que le médicament est efficace.

En termes de toxicité, on se rapproche des effets secondaires de l'imide avec une toxicité hématologique. Je dirais une toxicité hématologique qui apparaît plus importante. Cependant, encore une fois, ces patients sont lourdement traités.

La question, réellement, qui se pose à la Commission, c'est : faut-il attendre, pour donner cette ATU de cohorte, les résultats de la phase III en cours qui randomise pomalidomide versus dexaméthasone haute dose ? C'est la question.

Sur le comparateur, il est intéressant de noter qu'au moment de l'étude, ça pourrait être le comparateur intéressant. Actuellement, la dexaméthasone a été retirée du traitement de énième ligne, selon les recommandations américaine du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), où récemment (il y a deux mois), ils ont retiré la dexaméthasone en monothérapie. Lorsque l'on voit les protocoles de traitement, il est vrai qu'à ce stade-là, les alternatives thérapeutiques sont quasiment inexistantes.

Probablement, ce sont des patients qui ont nécessité un traitement. On est dans une impasse, mais je ne vois pas trop d'alternative. Il n'est pas sûr que le comparateur choisi dexaméthasone soit le plus pertinent.

Si les patients peuvent avoir le médicament via l'ATU, l'important pour le clinicien que je suis, c'est que les praticiens aient accès aux médicaments. Par la suite, que ça soit via une ATU nominative ou via une ATU de cohorte...

M. DOUCET : Quelle est la place de ce produit par rapport au thalidomide ? Parce que...

M. VITTECOQ : Chez les patients en échec du thalidomide, qui ont déjà eu du thalidomide ? C'est ça ? Ils ont déjà eu du thalidomide.

M. DOUCET : C'est-à-dire qu'ils ont déjà eu du thalidomide qui n'a pas marché. Le produit marche à ce moment-là.

M. ALBIN : Oui, il marche.

Evaluateur de l'Afssaps : qui n'a pas marché ou il y a eu un échappement.

M. DOUCET : Ou il y a un échappement. Le représentant des patients l'a soulevé tout à l'heure ; il a dit le problème de la tolérance du thalidomide.

Est-il possible de donner à quelqu'un qui a une atteinte neurologique périphérique sous thalidomide du pomalidomide qui est finalement un cousin et qui a le même type de toxicité ? Est-ce que c'est ce qui sera fait ?

Evaluateur de l'Afssaps : Tout dépend de l'importance de cette neuropathie périphérique qui subsiste après le traitement par thalidomide.

La même question peut se poser avec le Revlimid (lenalidomide). C'est pareil. On est exactement dans la même situation.

M. DOUCET : C'est le problème des effets indésirables des classes. C'est-à-dire qu'en général, lorsqu'un produit donne un effet indésirable – là, on est dans les situations particulières, on est d'accord – on ne donne pas le voisin qui peut donner le même effet indésirable lorsque c'est de la même classe.

M. VITTECOQ : Le problème est qu'il n'y a pas tellement de choix, en général. C'est ce que vous avez...

M. DOUCET : Oui, mais si c'est mal toléré...

Représentant de l'association AF3M : De ce que je connais, l'exemple strict du myélome va à l'encontre de ce que vous dites. Le médicament après thalidomide qui donne le plus de neuropathie, c'est le Velcade (bortezomib) qui n'est pas de la même famille et qui en donne plus que Revlimid qui est pourtant le cousin du thalidomide.

Je crois que les neuropathies du Velcade, de façon autonome par rapport à thalidomide, sont un peu moins graves. Cependant, il y a de nombreux malades qui souffrent de neuropathie avec Velcade après avoir souffert de neuropathie avec thalidomide, et beaucoup plus que ceux qui souffrent de neuropathie avec Revlimid. Pour pomalidomide, c'est trop récent. On ne peut pas le savoir.

Il me semblait que dans certaines des études qui ont été évoquées rapidement, ce sont des études sur des petits groupes, il a été remarqué que parmi les gens qui avaient une bonne réponse avec pomalidomide, il y avait des gens qui étaient complètement réfractaires à Revlimid (c'est-à-dire le grand frère). De ce fait, sur

les petits groupes qui ont été étudiés dans les études, le fait que « pomalidomide soit meilleur » semble une hypothèse valable.

M. VITTECOQ : Savoir s'il est meilleur, ce sont les études qui vont le démontrer. Ce que l'on peut dire en tout cas, c'est que les patients exposés dans le cadre de l'ATU qui étaient tous des patients exposés à plein de médicaments dont Velcade, dont thalidomide... ont poursuivi, pour la très grande majorité d'entre eux, pendant quelques temps, le médicament. Par conséquent, ils l'ont certainement toléré. C'est comme vous le dites : s'ils le toléraient mal, ils l'auraient certainement interrompu.

M. DEMOLIS : Je vais juste compléter puisque l'on était rapporteur pour thalidomide ; on était aussi rapporteur pour Revlimid. On s'est posé le même genre de question, lorsque l'on a eu à juger le dossier Revlimid, de savoir s'il y avait éventuellement des toxicités parallèles et s'il y avait éventuellement – entendez-moi bien lorsque je vous dis résistance, je parle de la science – des mécanismes d'échappement, en tout cas, si les patients qui avaient été en échec avec thalidomide étaient susceptibles d'être rattrapés avec les Revlimid. On ne savait pas. On a regardé dans les dossiers. Effectivement, vous avez un certain nombre de patients qui avaient échoué au thalidomide qui étaient récupérés en deuxième ligne avec le Revlimid. L'efficacité du Revlimid chez les patients prétraités avec thalidomide n'était pas très différente de l'efficacité du Revlimid chez les patients qui n'avaient jamais reçu de thalidomide.

Ça répond indirectement à votre question, à savoir que le mécanisme d'action de ces médicaments, on le connaît très mal parce qu'il est probablement extrêmement complexe et multifactoriel. Je n'en sais rien pour pomalidomide parce que l'on n'a aucune donnée pour l'instant. Cependant, l'histoire instructive de Revlimid, c'est qu'il semblerait que le Revlimid soit peut-être un petit frère de thalidomide, peut-être du point de vue de la toxicité et notamment, de la tératogénicité. Du point de vue du mécanisme d'action, c'est beaucoup plus compliqué que ça. C'est comme si l'on avait des lignes successives de traitement.

L'autre réflexion que je voudrais faire, c'est que l'on a affaire à des médicaments, en tout cas, dont le mécanisme d'action n'est pas un mécanisme d'action directement cytotoxique. Là, je prends ma casquette de... ce médicament, que l'on discute à l'Europe.

Ce sont des médicaments que l'on est susceptible de prescrire à long terme, y compris en maintenance. Lorsque vous donnez une chimiothérapie classique à un patient, vous arrêtez parce que plus, il ne supportera jamais et que vous êtes bien obligé d'arrêter un jour. Vous attendez une chose : c'est lorsque vous lâchez la pression au niveau du cytotoxique, sauf si vous avez éradiqué la maladie – ce qui est bien rare, malheureusement – la maladie va repartir.

Lorsque vous avez des médicaments qui sont ces imides ou d'autres médicaments que l'on appelle les thérapies ciblées, vous pouvez espérer – je ne dis pas que c'est toujours vrai – que tant que vous donnez le médicament, vous avez une efficacité. Comme ces médicaments sont en général – même s'ils ne sont pas très bien tolérés – mieux tolérés à long terme, tant que vous donneriez le médicament, la maladie va être entravée. Même si elle reprogresse – et c'est ça que je voulais vous dire – lorsqu'un patient se met à progresser, éventuellement sous thalidomide ou Revlimid, ce que j'aimerais savoir, c'est ce qui se passerait si l'on lui en redonnait par hasard. Qu'est-ce qui se passe ? On peut en redonner.

Je suis troublé dans ce dossier par le fait que les seules comparaisons que l'on a dans le dossier, c'est : pomalidomide versus pomalidomide autrement. On voit que pomalidomide fait mieux, tout autant que pomalidomide autrement, ou fait pareil. On a de bons résultats si l'on regarde ce que donne pomalidomide, quelle que soit la façon dont on le donne, par rapport à l'idée que l'on se fait de ce qui se passe habituellement dans ces situations-là. Ce qui me gêne beaucoup – et là je prends ma casquette de... on ne sera pas rapporteur pour pomalidomide, malheureusement, mais notre expérience dans ce genre de traitement dans le myélome – c'est que j'imagine que lorsqu'ils vont soumettre leur dossier à l'Europe (ils ont déjà approché l'Europe et ils vont le soumettre ; les rapporteurs sont désignés), le reproche qui leur sera fait, c'est que l'on n'a aucune idée solide de ce que ça peut donner par rapport à un contrôle. De plus, le contrôle historique que l'on a, s'il y a bien une maladie dans laquelle l'histoire a changé de façon, heureusement, extraordinaire dans les dix dernières années, c'est bien le myélome multiple.

Je suis totalement d'accord avec tout ce qui a été dit. C'est un espoir. C'est une situation de besoin médical clairement identifié. Avoir un médicament de plus pour traiter les gens en bout de course, ce serait une bonne nouvelle ; ce serait une excellente nouvelle. Tout ce que je veux vous dire aujourd'hui, c'est que les chances, si ce dossier était soumis en l'état, demain, à un rapporteur et un corapporteur au niveau du CHMP – c'est mon opinion personnelle – la probabilité qu'il reçoive une opinion favorable facilement, sans attendre les essais comparatifs, me paraît extrêmement mince.

M. VITTECOQ : Ce ne serait que sagesse.

M. DEMOLIS : Je vous dis ce qui se passerait dans le cadre d'une AMM. Je ne vous donne pas mon opinion sur une ATU de cohorte ou une ATU nominative. Si après, la question de savoir est : est-ce que ce médicament mérite d'être mis à la disposition de patients pour lesquels, de toute façon, il n'y a pas d'autre solution ? Ma réponse serait probablement : « oui, pourquoi ne pas essayer ? » La réponse est : est-ce que l'on est dans une situation qui est proche de l'AMM ? J'ai plutôt tendance à répondre non.

M. LECHAT : Juste pour compléter ce que dit M. DEMOLIS, effectivement, habituellement, l'ATU de cohorte, on la donne si l'on a de fortes présomptions d'aboutir à l'AMM. Là, il nous manque l'essai de phase III. Par conséquent, je suis complètement d'accord avec M. DEMOLIS. C'est-à-dire que je pense que si le dossier est déposé sans la phase III, on va dire : « on attend la phase III ». Si la phase III est favorable, il a de fortes chances d'avoir l'AMM.

C'est ça la question. Là, on a des ATU nominatives. De ce fait, on les donne ou on ne les donne pas en fonction des critères. Habituellement, lorsque l'on donne une ATU de cohorte, c'est que l'on a une forte présomption ; c'est-à-dire que l'on a suffisamment de données pour aller à l'AMM. Là, on ne les a pas. C'est ça la particularité de cette situation. C'est ça l'intérêt du débat. C'est-à-dire, est-ce que l'on peut donner cette étude de cohorte dans la mesure où l'on donne des ATU nominatives déjà, et compte tenu du contexte, avec une présomption – peut-être pas une forte, mais – de valeur thérapeutique ajoutée de pomalidomide ?

M. ALBIN : Juste une question : on sent l'approche européenne de... Il est vrai, on a l'impression qu'il faut attendre la phase III. Avec les remarques que j'ai faites sur le choix du comparateur qui ne m'apparaît pas du tout évident – la FDA a la même approche – est-ce que vous pouvez, s'ils n'ont pas la même approche, commenter pourquoi ils n'ont pas la même approche ?

M. DEMOLIS : Il est vrai qu'en matière de cancérologie, on peut dire qu'un médicament a de l'activité ou qu'il a de l'efficacité.

L'activité, c'est lorsque vous avez des marqueurs pharmacodynamiques qui vous montrent que dans cette maladie, il fait quelque chose qui va dans le bon sens. Vous obtenez des réponses ; vous avez un taux de réponses inhabituel. Même, vous pouvez aller jusqu'à des réponses durables. Vous dites : « Ce médicament, il fait quelque chose dans ce cancer-là ».

Habituellement, la FDA, historiquement, était satisfaite avec des données d'activité très convaincantes et donnait l'AMM en attendant que l'efficacité suive. Plus ça va, plus il se rapproche du point de vue européen. Cependant, historiquement, c'est de là qu'il vient.

En Europe, historiquement, on considérait qu'une démonstration d'activité n'est pas suffisante et que l'on veut une efficacité qui puisse être mise dans une balance bénéfique / risque. C'est-à-dire que l'on puisse dire : « Ce patient-là, je lui offre une espérance d'une survie prolongée d'à peu près quatre mois, en échange – pardonnez-moi de la trivialité du vocabulaire, mais c'est comme ça que ça se passe – d'un risque de neuropathie et d'un risque de ceci, cela ». Là, vous pouvez le faire avec de l'efficacité, pas avec de l'activité. En effet, les réponses, les patients, a priori, c'est une bonne nouvelle pour eux, mais ça ne suffit pas. Ça ne changera pas leur vie.

L'Europe vient de là. Puis, petit à petit elle commence à accepter, par exemple, que l'on ne demande pas forcément des données en survie, mais quelquefois des données en *Progression Free Survival* (PFS) qui est un critère entre les deux.

Par conséquent, ça vous explique pourquoi il y a plein de médicaments qui sont de temps en temps acceptés aux Etats-Unis, sur des données d'essai de phase II non comparatifs montrant des taux de réponse, alors qu'en Europe, c'est bien rare qu'un médicament obtienne son AMM avec ces types de dossiers. C'est ça la différence. Par ailleurs, le pourquoi, il y en a pour une heure.

Evaluateur de l'afssaps : Je me permets de vous rappeler le contexte, aussi, des ATU en général. Aujourd'hui, vous savez que la loi a été changée, que nous souhaitons développer les ATU de cohorte, et que c'est dans ce contexte que nous avons cette demande. Il est vrai que la loi dit, en effet, qu'il y a une différence de niveau de preuves. En gros, c'est comme ça que je lis la loi : « l'ATU de cohorte : il existe une forte présomption d'efficacité et de tolérance ; l'ATU nominative : il existe une présomption ».

Là, la question qui est posée, aujourd'hui, dans un contexte où – si j'entends bien – il n'y a pas d'alternative thérapeutique, le pronostic est tout de même bien engagé pour ces patients, avec un pronostic vital qui n'est pas très long. On a le sentiment que le produit semble faire quelque chose, comme vous le dites, M. DEMOLIS. De ce fait, on a des données qui présumant cette efficacité en dernière ligne chez des patients qui ont – je le répète – plus de cinq lignes de traitement dans les essais. Ils sont tout de même bien avancés avec des données qui sont possiblement positives sur la survie globale et sur la survie sans progression. Par ailleurs, il y a ce besoin qui n'est pas couvert.

L'ATU de cohorte, la différence est qu'a priori, il est vrai que l'on reconnaît quelque chose ; on reconnaît un peu plus en termes d'efficacité par rapport à des ATU nominatives. De ce fait, c'est tout de même une certaine reconnaissance. C'est un pas vers, possiblement, une AMM qui peut survenir précocement ou à plus long terme. C'est là la question qui vous est posée aujourd'hui.

En gros, si je pouvais résumer, c'est : est-ce que les données qui sont présentées aujourd'hui nous permettent de s'assurer que l'on a une forte présomption d'efficacité et par conséquent, nous permettent de donner ou d'accorder une ATU de cohorte ? Est-ce que le niveau de preuves est suffisant pour une ATU de cohorte ou est-ce que vous pensez qu'il faut attendre les résultats d'étude de phase III que l'on aura courant 2013 ? D'autre part, est-ce qu'en effet, cette étude de phase III répondra à la question ?

M. DETILLEUX : Si l'on écoute attentivement – nous avons tous écouté attentivement – les commentaires de M. LECHAT et de Chantal, on conclut que l'on est plus dans une situation d'ATU nominative que de cohorte, sachant que selon ce que l'on nous a dit, cette ATU nominative mise en place a l'air de bien fonctionner. Même si l'on comprend les arguments de l'association des patients qui voudrait élargir et peut-être obtenir une forme de reconnaissance qui est aussi la reconnaissance d'un espoir, ce que porte l'évolution d'une étape, c'est aussi la diffusion d'un espoir. Ceci, on peut le comprendre, compte beaucoup. Cependant, ça reste tout de même du ressort de l'émotionnel plutôt que du scientifique.

La remarque que je voudrais faire, c'est que si nous gardons – je serais en faveur de cela – l'ATU nominative dans un contexte qui est du quasi compassionnel, en l'absence de bonnes études de phase III (et j'ai bien entendu les commentaires que l'on a faits sur le comparateur), il conviendrait peut-être d'élargir ou de renoncer à certains critères durs qui peuvent constituer des critères de non-inclusion parfaitement légitimes dans le cadre d'un essai de phase III, mais qui... Peut-être, des patients vraiment en échec, dûment informés des risques et des inconnus de cette situation, pourraient recevoir, dans le cadre de l'ATU nominative, ce médicament (l'Agence étant moins sévère peut être sur des critères de non-inclusion).

Je fais une différence entre la légitimité de la sévérité des critères de non-inclusion en début de phase III et ce que l'on peut accepter de raisonnable, évitant des risques démesurées dans le cadre d'une ATU qui resterait nominative donc, à caractère quelque peu compassionnel. Par exemple, le critère – je ne sais pas – d'insuffisance rénale ou tel ou tel critère paraît peut-être un tout petit peu sévère si l'on se place dans ce cadre-là.

M. DOUCET : Lorsque l'on entend les arguments du dossier, il semble qu'il y ait aussi, à d'autres étapes, des informations qui manquent. C'est-à-dire qu'il n'y a pas que l'étude de phase III ; il y a tout de même tout ce qui est toxicologie avant, préclinique, le côté impureté des... A priori, ça doit être réglé. Ça va être résolu. Cependant, ça fait beaucoup de choses.

Je rejoins ce qui a été dit précédemment : qu'est-ce qui empêche de maintenir une ATU nominative, quitte à ce qu'elle soit un petit peu plus souple ? Je ne sais pas. Cependant, une ATU de cohorte... On a vu aussi des ATU de cohorte qui menaient, par moment, à des difficultés dans la mesure où il n'y avait plus d'évaluation possible.

Lorsque je m'adresse aux représentants-là, de l'association, ce n'est pas du tout pour bloquer l'accès aux médicaments ; c'est au moins être sûr que ce médicament peut apporter plus d'agrément que d'inconvénients. On est dans une évaluation de bénéfice / risque. Ce n'est pas uniquement une question administrative comme vous l'avez souligné tout à l'heure, comme vous le vivez, ce que je comprends. Je pense qu'à votre place, je le vivrais comme ça. Ce n'est pas du tout ça. C'est pour savoir si l'on n'est pas dans une situation où l'on est en train d'ouvrir une porte qui n'apportera pas que du bon sur le plan, notamment, qualité de vie... Beaucoup de questions demeurent – j'ai l'impression – par rapport à d'autres dossiers que l'on a vus en demande d'ATU de cohorte où l'on a l'impression que l'on était effectivement au début. On passait sur l'AMM. Là, il manque tout de même un certain nombre de données.

M. VITTECOQ : Oui. Je n'ai pas le même jugement. Je n'ai pas la même impression. Je pense, d'abord, que l'on est à un moment où l'on est prisonnier de nos discours et de notre situation. On est empêtré... Les ATU de cohorte, je veux bien, M. LECHAT, que ce soit ainsi parce que l'on va avoir l'AMM. A ce moment-là, on écrit un texte pour dire : « On aura l'ATU de cohorte au moment où le dossier est prêt pour le CHMP ou je ne sais pas quoi ». C'est clair. Ce n'est même pas la peine de passer devant une commission. Sur le fond, on est en préAMM. Par conséquent, on fait une ATU de cohorte.

Je trouve qu'il y a une difficulté dans les ATU nominatives : c'est le caractère très compassionnel. Ça pose d'ailleurs la question, finalement, de la gestion des patients en fin de vie. C'est-à-dire : est-ce que l'on a besoin d'ATU nominative ? C'est-à-dire si quelqu'un, vraiment, est complètement en fin de vie, compassionnel, c'est un problème médical et s'il a besoin d'un médicament hors AMM on lui donne s'il y a une présomption d'efficacité et tant que le système acceptera de payer... Après tout, s'il faut lui donner un médicament, on lui donnera un médicament et c'est ce qui a été fait pour les patients en nominatif.

La question que je vois là, encore une fois, je pense que vraiment, il faut que l'on réponde à des questions très précises. Nous, on découvre le dossier pomalidomide. A l'Agence, ils le connaissent depuis un moment. Vous, dans votre association, vous le connaissez. Dans le *Department Of Health* (DOH), ils en ont discutés. Nous, on le découvre. De plus, on découvre qu'il y a un certain nombre de patients qui ont reçu du pomalidomide dans le cadre d'ATU nominatives.

J'ai envie de vous poser une première question : « Faut-il arrêter ça ? » ; s'il faut le continuer, deuxième question : « Dans quel cadre on le met ? »

Là, je trouve qu'il y a un hiatus, mais alors, complet – c'est bien d'ailleurs que vous soyez arrivé un peu en retard parce que ça a permis de voir les RTU avant. On découvre que pour le thalidomide, on nous propose une RTU, un truc très encadré, dont on s'est félicité pour dire que c'est bien, que la loi, dorénavant, fasse un truc qui soit très encadré. Là, on dit tout d'un coup : « Nous, on ne va pas faire l'ATU de cohorte qui est normalement plus encadrée, qui engage la responsabilité du laboratoire... » pour faire un truc qui est du nominatif, un peu comme ça, en espérant que tout ça va être respecté. Je trouve que l'Agence est victime du travail d'excellence qui était fait par l'équipe des ATU avec ces ATU nominatives protocolisées. Ça n'existe pas dans la loi, les ATU nominatives protocolisées. Si elles sont protocolisées, ce sont des ATU de cohorte, à ce moment-là. En particulier, compte tenu de la responsabilité pour les imides, que ça représente... pourquoi refuser le cas d'une cohorte ? A mon avis, c'est plutôt de la sagesse.

M. CLAUDE : M. le président, la réponse est simple, me semble-t-il. C'est que l'on aille loin, très loin, pour ceux qui ont, comme moi et d'autres, vu ce dossier pour la première fois, et d'avoir le même niveau d'information pour ce produit que nous n'en avons, dans notre mémoire, présenté antérieurement, sur le thalidomide. C'est ça la différence extrême.

M. VITTECOQ : Oui, mais une ATU de cohorte, c'est de permettre l'accès aux médicaments dans les meilleures conditions de suivi du patient en termes de tolérance et d'efficacité et qui engage le laboratoire.

M. MARZIN : Je ne sais pas là. Il faudrait voir avec le pré-clinique. Là, c'est un dossier que j'avais perdu de vue, complètement.

M. VITTECOQ : Parce que je ne vois pas...

M. MARZIN : Ce qu'il faut rappeler, c'est que sur le plan de la structure chimique, ce sont des produits extrêmement proches. Le pomalidomide, sur la fonction benzène, a un NH₂ de plus par rapport au thalidomide. On retire une fonction céto et l'on a le Revlimid. Par conséquent, on a trois molécules qui sont extrêmement proches. De là à penser que l'on va avoir des effets relativement proches en termes de toxicologie, puisqu'en plus, on a des effets relativement proches en termes d'efficacité, on...

M. VITTECOQ : On est là pour assurer la sécurité, le maximum de sécurité des patients. Ce qui compte, c'est l'accès aux médicaments. Comme vous l'avez dit très justement tout à l'heure, que ce soit en nominatif ou en cohorte, ce n'est pas la question. Pour vous, association, c'est... Moi, mon interrogation, c'est : je ne vois pas pourquoi, tout à l'heure, on disait les RTU : « c'est essentiel pour l'accès aux médicaments » ; là, tout d'un coup, on se passe d'une cohorte. Je ne comprends pas.

Représentant de l'association AF3M : Je voudrais revenir sur cette question : ATU nominative ou ATU de cohorte. Lorsque je regarde le cas d'un malade individuel : ATU nominative, ATU de cohorte, AMM, protocole compassionnel ou tout ce que vous voulez, ça n'a strictement aucune importance. C'est lié à ce que quelqu'un a dit qui était l'espoir, la possibilité.

Maintenant, en tant qu'association, on est très sensible au suivi des informations. C'est-à-dire que l'on sait que si l'on veut que ça progresse, il faut savoir pourquoi et comment les médicaments efficaces sont efficaces ? Il faut faire apparaître les inconvénients plus ou moins graves qui peuvent en découler.

Par conséquent, la question est : est-ce que le système d'ATU nominative que l'on a associé à un protocole compassionnel donne les mêmes suivis scientifiques que l'ATU de cohorte ?

M. VITTECOQ : La réponse est très claire. La réponse est non. C'est-à-dire que c'est l'ATU de cohorte qui pourra vous apporter le maximum d'informations sur – question qui a été posée tout à l'heure par M. MARZIN – le risque immunodéficience. Combien de patients vont mourir de choc infectieux ?

Je suis désolé. Si vous voulez avoir la réponse parmi les patients, il faut que Françoise téléphone aux personnes pour avoir la réponse. D'ailleurs, elle n'aura pas forcément la réponse. Tandis que s'il y a un cahier de suivi sur l'efficacité, sur les raisons d'arrêt, par exemple : « Est-ce que c'est arrêté, en raison de l'aggravation d'une neuropathie ? » Il faut aller à la pêche pour avoir l'information des données d'ATU nominative. Lorsqu'il y a une étude cohorte, a priori, si le cahier est bien fait, on a l'information. Je me trompe ou pas ?

Evaluateur de l’Afssaps : Non, vous ne vous trompez pas, bien sûr que non. Néanmoins, dans la mesure où les ATU nominatives de pomalidomide sont encadrées par un protocole qui est strictement identique à des différences de circuit près, par rapport à l’ATU de cohorte – pour par exemple, ces problèmes d’infection – on va le rajouter dans le protocole d’ATU nominative demain.

M. VITTECOQ : Il y a un cahier ou pas ?

Evaluateur de l’Afssaps : Bien entendu. Il y a un protocole complet.

M. VITTECOQ : Soyons clair. Ecoutez. Sincèrement, à quoi ça sert de poser des questions à la Commission d’AMM pour un truc qui existe déjà ? Vous avez une ATU de cohorte qui s’appelle nominative. C’est quoi ? C’est pour les actionnaires que l’on dit que c’est nominatif ?

Evaluateur de l’Afssaps : C’est une cohorte de patients.

M. VITTECOQ : On s’en fout. Pour moi, ce qui compte, c’est la sécurité des malades, c’est-à-dire : un cahier d’observation, savoir les raisons de l’arrêt du traitement, savoir les complications qui peuvent être... C’est tout. De ce fait, c’est une ATU de cohorte. Appelez-la nominative si ça vous fait plaisir que ce soit nominatif. Cependant, sur le fond, c’est la même chose.

Evaluateur de l’Afssaps : La seule différence – vous l’avez dit M. MARZIN – qui n’est peut-être pas perceptible pour vous, c’est : il est vrai que dans l’ATU de cohorte, le laboratoire est engagé beaucoup plus, même s’il y a un protocole. Lorsque l’on a un problème d’effets secondaires, c’est en effet nous qui prenons le téléphone et allons chercher l’information ; alors que là, ça sera au laboratoire de le faire. Ça, c’est très différent.

M. VITTECOQ : Vous avez suffisamment de boulot à l’Agence pour ne pas vous coller du boulot en plus.

M. LECHAT : En pratique – si vous voulez – effectivement, avec les ATU nominatives, on a un mal fou (même avec un protocole) à récupérer les informations. Il est vrai que là, la différence est que l’on contraint le laboratoire à protocoliser, à récupérer les informations et à avoir une part de responsabilité. C’est la seule différence. Effectivement, si l’on dit : « il faut maintenir les ATU », autant les maintenir sous forme de l’étude cohorte. On est plus certain d’avoir les informations. Simplement, avec la nuance près que là, on n’est pas du tout sûr qu’avec les données qu’ils ont pour l’instant, ils n’iront à l’AMM qu’avec des données de phase III ; c’est juste, une question de temps.

M. VITTECOQ : C’est l’autre sujet où l’Agence va évoluer petit à petit aussi avec ces règles de plus en plus strictes. C’est-à-dire qu’une ATU, qu’elle soit nominative ou de cohorte, de toute façon, c’est du transitoire. Là, on peut très bien dire que ça doit être réévalué dans un an ou avec un calendrier spécifique ; c’est-à-dire aux termes de l’essai de phase III qui, de toute façon, va coller avec le CHMP d’une certaine façon. Ce n’est pas parce qu’une ATU, qu’elle soit nominative ou de cohorte (si finalement l’espoir est déçu, parce dans le médicament, il a plein d’espoirs qui sont déçus) ça s’arrête.

Par conséquent, on ne continuera pas une ATU, qu’elle soit nominative ou de cohorte, si le produit a un rapport bénéfice / risque qui est défavorable. Vous serez les premiers, d’ailleurs, à les désavouer. Ça, c’est faire preuve de contractualisation. On contractualise beaucoup plus, à mon sens – et j’ai un peu l’expérience là-dedans, je suis désolé – avec un industriel – c’est vrai que je ne connais pas Celgene – qu’avec des prescripteurs individuels qui ont tous des arguments pour dire que...

M. DETILLEUX : De toutes les façons, il est scientifiquement et éthiquement inacceptable de perdre des informations dans de telles situations. Vous nous avez rassurés parce vous avez pris des précautions particulières dans le cadre de l’ATU nominative existante. Cependant, ceci ne devrait pas constituer une exception. Ça devrait être la règle. A l’évidence – parce que moi, je pense qu’il faut faire la différence avec tous les degrés – il y a un problème que je découvre – je ne connais pas les détails – avec les ATU nominatives. Il est évident que les responsabilités, que la charge, que les exigences vis-à-vis du titulaire (il n’y a pas d’AMM) de la firme qui met, sur le marché, ce produit ou qui le procure dans le cadre des ATU, devraient être les mêmes ; ou alors, on ne devrait pas accepter.

J’ai employé le mot, tout à l’heure, « quasi compassionnel » et non pas « compassionnel ». La nuance est très importante. On est dans le quasi, seulement dans le quasi. De ce fait, on a le droit d’imposer des exigences éthiques et scientifiques de haut degré. On ne peut pas perdre des informations. Par conséquent, ce que vous avez fait – qui était très bien – devrait être imposé et généralisé. On ne peut pas admettre que les ATU nominatives ne donnent pas la même qualité d’informations.

Evaluateur de l’Afssaps : Encore une fois, je pense peut-être qu’un jour, il faudrait que l’on vienne présenter la loi sur les ATU qui sont en cours de révision de décret. La nouvelle loi va imposer le suivi protocolisé pour les ATU nominatives. Encore une fois, on ne voudra pas non plus de cohorte ou d’ATU

nominatives ; c'est-à-dire que l'on ne veut pas de milliers de patients traités en ATU nominative parce que là, il y a un moment où on ne pourra plus le gérer.

M. VITTECOQ : De façon globale, plus un industriel est impliqué dans le suivi de son médicament, mieux c'est et particulièrement, lorsque c'est un imide. Ça, je crois que personne ici ne peut dire le contraire.

Je trouve que le vrai débat porte sur le problème de l'indication. Si je vois une différence entre ATU de cohorte ou ATU nominative protocolisée... C'est que là il est marqué : « Pomalidomide Celgene est indiqué en association... » Je dirais : « peut être utilisé » parce que « est indiqué » est un mot assez fort. C'est un mot qui relève de l'AMM et non pas de l'ATU. Je ne suis pas sûr ; je ne pense pas que M. ALBIN puisse dire aujourd'hui que, vraiment, on a une certitude pour dire que c'est indiqué. Que ce soit utilisé, oui, d'accord. C'est ça qu'il faut changer. Ce ne sont pas les termes de la loi. A mon avis, c'est ce mot-là qu'il faut changer dans les ATU...

Pour l'ATU de cohorte, la question, c'est ça : « Etes-vous favorables ? » Je demande à ce que l'on change l'indiqué en : « peut être utilisé ».

La question est l'ATU de cohorte, c'est ça ?

Je repose la question : est-ce qu'il y a des gens qui sont contre l'octroi d'une ATU de cohorte pour le pomalidomide, dans les termes de ce qui est dit là ? Quatre voix contre. Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Il y en a deux abstentions.

Bien entendu, c'est du transitoire. Ce sera étayé par la suite du dossier. Je veux dire, en votre présence, malgré tout : il est vrai que dans le myélome, c'est une maladie où l'on avançait à petits pas, mais pour lequel le pronostic s'est tout de même modifié depuis – on va dire – les 20 dernières années, réellement.

Résultat : *Avis favorable à l'octroi de l'ATU de cohorte dans l'indication suivante : "Pomalidomide Celgene peut être utilisé pour le traitement du myélome multiple réfractaire ou en échappement, en association avec la dexaméthasone, chez les patients ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'existe."*

▪ Médicaments anti-infectieux

Evaluateur de l'Afssaps : C'est la clarithromycine.

Evaluateur de l'Afssaps : C'était pour la demande d'ATU nominative.

M. MARZIN : Je parle des réponses du laboratoire aux questions qui ne nous satisfont pas.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a différents génériques de clarithromycine, clarithromycine Pfizer et Mylan. Le but de la variation était juste d'aligner le RCP et la notice sur les données de la procédure européenne de *Worksharing Paediatric*.

M. VITTECOQ : Et le Tobrabact ?

Evaluateur de l'Afssaps : La roxithromycine, c'était pareil. C'est un alignement sur Rulid et Tobrabact...

Evaluateur de l'Afssaps : Stop. Excusez-moi, pour la roxithromycine, il faut que MM. DETILLEUX, MARZIN, RICHE, CLAUDE et TILLEMENT sortent de la salle, s'il vous plaît.

M. CLAUDE : Vous avez encore le quorum ?

M. VITTECOQ : Oui. Ça va être très bref.

Evaluateur de l'Afssaps : Tobrabact est un générique de Tobrex (un collyre à base de tobramycine). Il y avait eu des recommandations officielles de l'Afssaps faites en été, juillet 2004, sur la nomination des indications thérapeutiques de ces collyres. C'était une petite procédure de reconnaissance mutuelle avec la France rapporteur.

L'objet était de préciser le libellé des indications. Au lieu de dire « Traitement local des infections des structures externes de l'œil et de ses annexes », nous avons suivi les recommandations et précisé : « Traitement antibactérien topique de la conjonctivite, de la kératite, des ulcères cornéens causés par des organismes sensibles à la tobramycine ». En même temps, nous avons proposé de modifier le 5.1 pour s'aligner sur les données de l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*. Ça sera fait dans un second temps, lorsque le princeps sera d'abord modifié.

- **Médicaments de nutrition et hépato-gastro-entérologie**

Evaluateur de l'Afssaps : M. DE KORWIN et M. BIGARD s'excusent de ne pas être présents. J'en profite pour vous annoncer que la gastro-entérologie, jusqu'à la mise en place de la nouvelle structure, la Fondation Norbert Metz (FNM), sera gérée par l'unité Pharmaco-Toxico-Clinique 2 (PTC 2), à la demande de M. LECHAT.

Ce relevé d'avis, aujourd'hui, est assez simple. Il s'agit de la Ranitidine d'Azantac pour laquelle la firme a demandé que soit modifiées les rubriques 4.2 et 5.2. Ce sont des données relatives à la cinétique chez les sujets âgés en particulier.

Contrairement – et j'ai découvert hier ce relevé d'avis – à ce qui est noté, je pense qu'il ne s'agit pas d'une mesure d'instruction, pour en avoir rediscuté avec l'évaluateur, mais un avis favorable, sous réserve d'acceptation des libellés tels qu'ils ont été proposés par l'expert cinéticien qui a été mandaté – ça, j'ai vérifié – pour effectuer cette expertise. De ce fait, les libellés ont été revus. Ils sont tout à fait acceptables, mais modifiés tels qu'ils sont proposés.

Par conséquent, je vous propose de mettre un avis favorable, sous réserve de modification, des libellés suivants comme suit, tel qu'il est d'usage de le faire dans le cadre d'une demande de variation telle qu'elle est proposée.

M. VITTECOQ : OK. Pas de commentaire ?

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

Evaluateur de l'Afssaps : J'ai d'abord Durogesic qui est une demande de modification de l'information mélangeant un certain nombre de choses : un alignement et une harmonisation avec le *Core Data Sheet* du laboratoire, le *PSUR worksharing*, bref, une demande de refonte quasi complète du RCP qui été quelque peu difficile à évaluer, mais pour laquelle nous avons accepté certaines des demandes, refusé d'autres avec, en tout cas, le souci d'essayer de rester le plus proche possible du RCP européen. En effet, il y a eu une procédure d'arbitrage européen sur les fentanyl en *patch*.

Par conséquent, on a essayé de n'accorder que ce qui nous semblait pertinent pour le prescripteur et pour le patient.

Lamotrigine, c'est une harmonisation avec le princeps.

C'est à peu près la même chose pour Lidocaine Aguetant, pareil : harmonisation du RCP avec les princeps.

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

Evaluateur de l'Afssaps : Mirena, c'est une demande qui vise à modifier l'inserteur de ce dispositif intra-utérin contenant du levonorgestrel. Actuellement, il est vrai que l'inserteur est assez ancien et peu pratique à utiliser. En effet, il nécessite d'être manipulé à deux mains, alors que nouvel inserteur ne nécessitera plus qu'une seule main pour être manipulé, grâce à un système de poussoir qui est déjà utilisé dans plusieurs pays européens. On est les seuls en France à toujours avoir l'ancien système. Donc, c'est vraiment une avancée pour les patientes et pour les médecins qui posent ce genre de dispositif.

On a des données de deux essais de phase IV d'utilisation en Europe. Il n'y a pas de problème particulier. On en a profité pour modifier deux ou trois choses dans le RCP de la notice, notamment renforcer des recommandations sur le fait de réaliser des échographies de contrôle pour voir que le dispositif est bien positionné. Ça, c'est important surtout pour éviter les cas de perforation qui seraient délétères pour l'efficacité. Ça arrive rarement, mais ça arrive. Sinon, recommander aussi, si possible, le fait de réaliser un test de grossesse avant la pose, si l'examen clinique introduit un doute sur le fait qu'il y ait une grossesse avant la pose. Ça, il faudrait que ce soit vraiment beaucoup plus généralisé parce que tous les médecins ne le font pas systématiquement.

M. VITTECOQ : C'est recommandé ou c'est obligatoire ?

Evaluateur de l'Afssaps : On dit qu'il faut faire un examen clinique pour s'assurer, déjà, du volume de l'utérus... mais aussi pour détecter une grossesse débutante. Malheureusement, les grossesses débutantes ne sont pas toujours détectées par un examen clinique. Par conséquent, il est fortement recommandé de faire un test de grossesse avant la pose.

M. DIQUET : En quoi est-ce une avancée de travailler avec une seule main, par rapport à deux mains ? Ce n'est pas une question, ni piège, ni fallacieuse, mais en quoi est-ce une avancée ?

Evaluateur de l'Afssaps : Ça permet de mieux contrôler. Avec la seconde main, on tient une pince au niveau du col. Ça permet – si vous voulez – d'être plus ferme sur... On a vraiment une main qui peut être assez libre pour insérer le dispositif et l'autre qui permet de contrôler le col et l'ouverture.

Il y a plusieurs dispositifs, notamment au cuivre qui sont maintenant avec une seule main, un dispositif quasiment similaire. Par contre, on demande aussi à la firme s'il est possible d'envisager de mettre aussi un hystéromètre souple dans les packs. En effet, il y a d'autres dispositifs qui le font, qui le proposent. C'est un service rendu en plus aux médecins qui n'auront pas acheté des hystéromètres souples.

M. VITTECOQ : Pour nous, l'intérêt de la Commission d'AMM, c'est tant d'apprendre plein de choses. Un hystéromètre, qu'est-ce que c'est ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est un tube qui permet de mesurer la profondeur de l'utérus pour voir si, effectivement, la femme peut être apte à se faire poser un dispositif. Ça permet aussi de régler la... Lorsque l'on va insérer, il y a une bague qui se met en place pour ne pas que l'on aille trop loin au niveau de la profondeur de l'utérus...

M. VITTECOQ : Sécurité ?

Evaluateur de l'Afssaps : Et pour éviter de percer l'utérus. Par la suite, on règle la bague en fonction de la profondeur de l'utérus, c'est-à-dire, que l'on ne peut pas aller plus loin que la profondeur réelle de l'utérus. Il faut absolument qu'il y ait une hystérométrie qui soit faite avant la pose. Ça aussi, les médecins ne le font pas toujours systématiquement. Il y en a qui posent directement sans mesurer. Ça peut causer des risques de perforation. Cependant, il y a vraiment différentes manières de le poser. C'est très praticien dépendant.

M. VITTECOQ : Bref, c'est une amélioration de la sécurité ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui. Par contre là, ça devrait limiter encore plus les risques de perforation.

M. VITTECOQ : Pourquoi en France, on s'en est passé pendant si longtemps ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je ne sais pas. C'est une AMM nationale. C'est la firme qui n'a jamais voulu le...

M. VITTECOQ : Pourquoi les gynécologues en France ne l'ont pas demandé ?

Evaluateur de l'Afssaps : Si, je pense qu'ils ont demandé. Par contre, pourquoi ça n'a pas eu d'écho auprès de la firme ? Je ne sais pas. Ils avaient l'habitude d'utiliser l'ancien. C'est un mystère. Je ne sais pas.

M. LECHAT : Qu'en est-il des autres dispositifs ? Il n'y a pas que celui-là.

Evaluateur de l'Afssaps : Les autres, ce sont des dispositifs au cuivre. Ils ne contiennent pas de progestatif. Il y en a certains qui ont encore l'ancien système, avec un tube que l'on doit pousser avec l'autre main. Il en a qui ont aussi un système monobloc. Il y a une grande variété de dispositifs.

M. VITTECOQ : Merci beaucoup de nous avoir enrichis.

▪ Médicaments de cardiologie

M. LIEVRE : Ce sont des GEI (Groupe d'Evaluation Interne) sans grand intérêt. Aldactone, c'est vraiment un simple toilettage. Il y avait un avis défavorable qui a été suivi par le laboratoire pour l'introduction d'un 4.8 de thrombopénie et confusion. De ce fait, ça n'apparaît pas.

Ensuite atorvastatine, c'est l'implémentation d'une décision suite à un arbitrage. Je ne vais pas commenter toutes les modifications. Le plus important est une modification du 4.1.

M. REVEILLAUD : Excusez-moi. A propos de l'atorvastatine, je voudrais que l'on m'explique le tour de passe-passe extraordinaire page 565, à propos des interactions avec les autres médicaments : 4.5 en bas de la page, à propos des inducteurs du cytochrome P3A4.

« L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome, comme la rifamycine, peut entraîner des diminutions variables (concentration plasmatique). » Par conséquent, j'en conclus qu'il faut ne pas les prendre de façon concomitante. Miracle, grâce à l'inhibition du transporteur OAT1B1, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifamycine devient, du coup, conseillée. De plus, on stipule que « l'administration séparée – dernière ligne de ce paragraphe – est associée à une diminution significative des concentrations ».

De ce fait, le généraliste de terrain ne sait plus ce qu'il faut faire. Il faut l'associer de façon concomitante, séparée ? Les phrases sont mal tournées. On ne comprend pas.

M. LIEVRE : Je n'ai pas très bien compris. Les inducteurs du 3A4 vont effectivement entraîner une diminution des concentrations et potentiellement, une diminution de l'efficacité.

M. REVEILLAUD : Par conséquent, pas d'atorvastatine avec le rifamycine ? En effet, l'administration concomitante réduit le taux d'atorvastatine. Cependant, en raison du double mécanisme et grâce à l'inhibition du transporteur OATP1B1, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifamycine est conseillée.

M. LIEVRE : Il est vrai que la rédaction est mauvaise : « conseillé »...

M. REVEILLAUD : On va être obligé de revoir ça.

M. LIEVRE : Je pense que l'on peut remplacer « conseillé » par « possible ».

M. LECHAT : Effectivement, vous avez raison. On peut peut-être revoir le...

M. REVEILLAUD : Ce n'est pas que la rifamycine. Avec les autres, il doit y avoir aussi d'autres cas...

M. DIQUET : Tout à fait. Cependant, par rapport à l'induction, il faut se souvenir que c'est un phénomène de longue durée. Autant l'inhibition est un phénomène instantané, c'est une compétition. Si plusieurs se présentent en même temps, sur la même porte, c'est le plus fort qui gagne. L'induction n'est pas symétrique. L'induction met un certain temps à se mettre en place. De ce fait, que ce soit concomitant (en termes de journée) ou décalé, ça n'enlève rien au fait qu'il y a une induction donc, une diminution des concentrations. Indépendamment de cela, d'autres phénomènes peuvent intervenir, des phénomènes qui compensent l'induction.

M. REVEILLAUD : A la lecture de ce chapitre-là, c'est troublant. Le généraliste ne maîtrise pas tous ces phénomènes d'induction.

M. DIQUET : Vous voulez dire que la rédaction...

M. LIEVRE : Il y a deux aspects comme le dit M. DIQUET. L'induction est un phénomène lent. Lorsque l'on fait une administration d'atorvastatine et de rifamycine, il n'est pas nécessaire de séparer les deux administrations dans le temps. Elles peuvent être administrées en même temps. Ce n'est pas une contre-indication. On attire l'attention sur le fait qu'il y a un mécanisme complexe d'interaction et que, finalement, on peut les administrer en même temps, au cours du même repas par exemple.

M. VITTECOQ : On va le revoir.

M. LECHAT : C'est le caractère simultané par rapport à l'administration séparée qui est la subtilité. Cependant, il faudrait peut-être l'écrire d'une manière plus claire. Je suis d'accord avec vous. Ce n'est pas évident à bien comprendre. Peut-être qu'il faudrait le reformuler ; on peut reposer à la cellule interaction de revoir la rédaction pour le rendre plus clair.

M. LIEVRE : Interactions... On les donne en même temps. On n'a pas de diminution de la concentration.

M. MARZIN : Est-ce qu'il existe une différence voulue entre : « L'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée » et pour l'inhibiteur, « l'efficacité du traitement doit être surveillée ». Est-ce que le « particulièrement » dans le premier cas est voulu par rapport « au pas particulièrement » dans le deuxième cas ?

M. LIEVRE : Je ne pense pas. Là il s'agit de...

M. VITTECOQ : Pas particulièrement.

M. MARZIN : Pas particulièrement. Non, mais que ce soit symétrique.

M. LIEVRE : La nuance est subtile.

M. MARZIN : Quand on le lit, on se dit : « Tiens, là c'est plus grave ».

M. LIEVRE : Là, j'avoue que le groupe cardiologie n'a pas eu à se prononcer. Il s'agit seulement de l'implémentation d'une décision européenne. On est là pour donner un coup de tampon.

M. VITTECOQ : Dans tous les cas, on va dire qu'il faut vraiment surveiller.

M. LIEVRE : Ça m'apparaît très subtil comme différence.

M. VITTECOQ : Ça méritait d'être entendu.

M. LIEVRE : Ce qui a le plus changé, c'est une simplification des indications. Alors que les indications étaient très détaillées en fonction des résultats des études, maintenant, en particulier l'indication pour la diminution des complications liées à l'athérosclérose est une rédaction beaucoup plus simple. En effet, c'est « prévention des événements cardio-vasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardio-vasculaire en complément des corrections des autres facteurs de risque ». On est en plein dans la prévention primaire alors qu'auparavant on détaillait – c'est ce qui avait été

acté en France – en fonction des deux études *Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study* (CARDS) et l'étude dans l'hypertension chez les patients hypertendus (ASCOT-LLA). C'était bien détaillé.

Maintenant, l'indication est très simple : c'est la prévention primaire pour la réduction des événements. Ça, c'est une décision européenne, mais qui est en rupture avec ce que l'on a fait jusqu'à maintenant. Chaque fois que l'on a donné des indications de réduction du risque cardio-vasculaire pour des statines comme pour d'autres médicaments, c'est strictement aligné sur les résultats des essais et les critères de sélection dans les essais, pour définir les patients auxquels on pouvait prescrire ce médicament. Là, c'est beaucoup plus large. C'est de la prévention primaire. Voilà pour l'atorvastatine.

Ensuite Catapressan, la clonidine, ce sont encore de petites modifications. Il y avait une mesure d'instruction concernant le 5.3. Ça avait été très mal rédigé. C'était difficile à comprendre. De plus, ce n'était pas en accord avec les *guidelines*. De ce fait, ça a été modifié. Le laboratoire a donné une nouvelle rédaction qui a été acceptée.

Ensuite pour l'urapidil, c'est un alphabloquant, injectable. Il y avait un petit problème qui n'est pas réglé. On a une justification du laboratoire à obtenir. C'est une justification de deux posologies différentes en fonction de ce que l'on est dans le traitement de l'urgence hypertensive ou dans l'utilisation au bloc en milieu anesthésie.

Les posologies administrables à la pompe, en particulier, sont très différentes. Il n'y avait aucune justification de cette différence de posologie. Par conséquent, on attend du laboratoire qu'il justifie des grosses différences. Je prends, par exemple, le traitement d'entretien lorsque la réponse tensionnelle a été suffisante : il est de 9 à 30 mg/h pour les urgences hypertensives et en milieu d'anesthésie : 60 à 180.

M. VITECCOQ : Qui sait ce que font les anesthésistes ? On sait ce qu'ils font sur le terrain ou ?

M. LIEVRE : Non, justement, on a demandé des justifications, une information à ce sujet-là.

M. VITTECOQ : Un risque d'erreur médicamenteuse qui est réel.

M. LIEVRE : Oui, bien sûr. Fénofibrate, on en a déjà parlé.

M. REVEILLAUD : Petite question sur le fénofibrate. Page 616 : « On a rejeté dans les indications hyperlipidémie mixte en association avec une statine ». Pourquoi a-t-on rajouté dans ce 5.1 ce long détail de l'étude *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) ? Lorsque je détaille – j'ai longuement bien détaillé cette étude-là – : « chez des patients diabétiques », ce n'est pas significatif ; ça ne ressort pas mieux l'association versus statine seule.

Ensuite, il y a un autre sous-groupe défini qui montre que ce n'est pas très efficace si c'est venu avec une augmentation ou une baisse de *High Density Lipoprotein* (HDL).

Troisième sous-groupe, ça ne marche pas très bien chez les femmes d'après ce que l'on dit dans la dernière ligne : « Il n'a pas été possible d'exclure un effet délétère possible dans ce sous-groupe ».

Conclusion : il ne faut pas être diabétique. Il vaut mieux être un homme et avoir un HDL plutôt bas et un triglycérides.

C'est le détail de ces événements-là qui ne transparait absolument pas dans l'indication. Ça va pousser les généralistes à prescrire assez *largamano* fénofibrate et statine si l'on ne détaille pas ça.

M. LIEVRE : Nous sommes tout à fait d'accord, la réponse est en page 605 : « Variation de type II suite à la procédure relative aux fibrates en accord avec l'article 31 de la direction de la Commission européenne en date du 28 février 2011 » ; c'est tout.

La France était évidemment opposée à cette demande. Elle est passée en arbitrage. Nous avons perdu. Effectivement, on a ce grand paragraphe dans le 5.1 qui ne fait que détailler des analyses en sous-groupes, voire en sous-groupes de sous-groupes qui, à notre avis, n'ont pas de pertinence, ne prouvent rien. Cependant, le laboratoire a obtenu qu'elles soient introduites dans le 5.1. On l'a déjà regretté ici à l'occasion de la même implémentation dans un autre fénofibrate puisque le fénofibrate est générique. Là, ça recommence. Je ne peux que le regretter aussi.

M. THERY : On est victime, là, des directives de la Commission européenne. J'attire votre attention : c'est répété à plusieurs reprises. Je ne sais pas si vous comprenez. J'imagine le médecin qui dit ça, page 610 – si vous regardez page 610 – les cinq dernières lignes en dehors du charabia qui est avant : « Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe de patients atteints de dyslipidémie mentionné précédemment, mais il n'a pas été mis non plus en évidence de preuves évidentes d'un bénéfice chez les femmes dyslipidémiques traitées par l'association fénofibrate plus simvastatine. En outre, il n'a pas été possible d'exclure un effet

délétère possible dans ce sous-groupe. » C'est un morceau de bravoure. On n'y comprend rien du tout. C'est imposé par l'Europe.

M. LIEVRE : Les conclusions du groupe cardio-thrombose étaient très simples : « On ne veut rien. On ne veut, à la rigueur, que les résultats sur le critère principal avec l'ensemble de la population qui sont des résultats non concluants » ; c'est tout.

M. REVEILLAUD : Si l'on a des patients procéduriers qui se retournent contre nous parce que l'on lit à la dernière ligne de ce paragraphe : « Il n'a pas été possible d'exclure un effet délétère possible dans ce sous-groupe ».

M. LIEVRE : C'est toujours pareil lorsque l'on a ce type d'analyse. On ne peut pas exclure un effet délétère. On ne peut pas exclure un effet bénéfique. Il n'y avait pas de différence significative.

Le problème est que la firme s'est battue vraiment très fort pendant des années pour obtenir la reconnaissance d'un effet dans le sous-groupe des patients à triglycérides élevés et *Low Density Lipoprotein* (LDL) bas. Chaque fois, c'était des analyses en sous-groupe. Ils ont fini par obtenir gain de cause ici. Il y avait d'autres analyses en sous-groupe en fonction du sexe qui donnaient des résultats d'interaction et qui faisaient remettre en cause l'utilisation de cette association. De plus, on a refait cette analyse en sous-groupe dans le sous-groupe des patients à HDL bas et triglycérides élevés, d'où cette conclusion qui dit : « Oui, selon le sexe, l'intérêt de ce sous-groupe on ne le sait pas ».

M. THERY : *Fenofibrate Intervention and Endpoint Lowering in Diabetes* (FIELD).

M. LIEVRE : Bien entendu, FIELD était une étude de 9 200 patients dont le résultat a été non concluant non plus sur le plan de critère principal et de l'ensemble de la population. Cependant, là encore, en cherchant un sous-groupe, on est arrivé à trouver une efficacité.

M. THERY : C'est même pire que ça parce que FIELD qui était une étude entièrement négative n'est pas mentionnée dans le 5.1. C'est passé sous silence.

M. LIEVRE : C'est d'autant plus dommage que le seul fibraté pour lequel on ait vraiment la preuve d'une certaine efficacité – pas sur la mortalité mais sur la morbidité, sur les infarctus non mortel – c'est le gemfibrozil. Le gemfibrozil n'est pas utilisé. Qu'est-ce qui est utilisé ? C'est le fénofibrate. C'est un problème de santé publique – je pense – et qui est lié à un problème commercial.

M. VITECOQ : C'est une vieille histoire.

M. THERY : Je termine. Cependant, c'est extraordinaire. Il y a tout ce que l'on vient de dire là. De plus, l'étude majeure qui est l'étude FIELD qui montrait que ça ne servait à rien, elle est passée entièrement sous silence. On n'en parle pas du tout. Elle n'est pas en 5.1. C'est tout de même extraordinaire ça. Pourquoi l'Europe a décidé ça ? C'est l'étude pivot l'étude FIELD ; elle montrait que ça ne servait à rien et on n'en dit rien.

M. REVEILLAUD : C'est déroutant parce que l'on va nous faire la promotion de cette association-là sans rentrer dans les détails du 5.1.

M. THERY : Entièrement d'accord.

M. LIEVRE : Pour finir, le valsartan Biogaran, encore un générique. C'est l'ajout de l'indication pédiatrique qui avait été implémentée sur le princeps. On a donné un avis favorable mais sous réserve, bien entendu, que le laboratoire mette en place les mesures de gestion de risques qui avaient été décidées pour le princeps. On ne peut pas avoir le beurre et l'argent du beurre.

▪ Médicaments en oncologie et hématologie

Evaluateur de l'Afssaps : En ce qui concerne l'oncologie et les produits du groupe : l'épirubicine Actavis, générique de Farmorubicine, c'est une Demande de Modification de l'Information (DMI) en procédure nationale, de manière à mettre en conformité le RCP avec le *Core Safety Profile* (CSP). C'est un résultat de *Periodic Safety Update Report* (PSUR) *work sharing*. Les modifications concernent les rubriques 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9. De plus, on doit noter que plusieurs DMI ont récemment été évaluées pour la spécialité princeps. Par conséquent, le RCP a été modifié conformément à ce *safety profile* au niveau des cellules transversales.

On propose un avis favorable à cette DMI sous réserve des modifications 4.3 à 4.9 qui ont été implémentées entre-temps. On a là la course permanente pour la mise à jour des RCP qui est assez dramatique en termes de charge de travail et de cohérence.

: Epirubicine Accord, c'est le même problème : avis favorable à la demande de modification de l'information déposée, sous réserve des modifications des rubriques 4.3 et 4.9.

: Gemcitabine Accord, générique de Gemzar : c'est une DMI en procédure nationale, *PSUR work sharing*. On est exactement dans la même problématique. La proposition est celle d'un avis favorable à la DMI, toujours sous couvert de l'implémentation des modifications des rubriques 4.1 à 5.3 et des rubriques correspondantes de la notice par rapport au princeps pour lequel ces modifications ont été adoptées.

M. CLAUDE : Je ne reviendrai pas pour le produit à usage sexuel (Glycérol, Vaseline, paraffine). Parce que comme ça ne me concerne plus...

Evaluateur de l'Afssaps : Pour Mégace (acétate de mégestrol) : c'est une DMI en procédure nationale et une simplification de la 4.9 réalisée par la toxicovigilance.

Pour Nolvadex : c'est une DMI également en procédure nationale, ajout d'effets indésirables : lupus cutané érythémateux, polypes vaginaux, myalgie, porphyrie cutanée tardive en rubrique 4.8.

Cette évaluation de ces effets indésirables a été réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Reims. L'avis proposé est un avis favorable à la modification. Voilà, en ce qui concerne les dossiers Groupe de Travail en Oncologie et Hématologie (GTOH).

M. VITTECOQ : On est d'accord.

▪ Médicaments de diagnostic et radiopharmaceutiques

M. OUSTRIN : Pour les médicaments de diagnostic, radiopharmaceutiques, on a d'abord SteriPET qui nous vient de l'Etat de référence *United Kingdom* (UK). Il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle. Le RCP est exactement le *core* RCP que nous avons accepté comme d'habitude.

Pour les modifications d'AMM, pour le Drytec et l'Amerscan étain stanneux : il s'agit de changement administratif d'adresse ou de producteur et de changement de nom. L'Amerscan étain stanneux a été vendu à Mediam. Il devait s'appeler Etain stanneux Mediam.

Pour le Gluscan, c'est l'ajout d'un site de fabrication à Béthune. Ça, on a tout ce qu'il fallait. De ce fait, on vous propose un avis favorable.

Ensuite, pour la Persantine : on propose un avis défavorable. Ce sont des modifications de RCP de notice. Il y a un problème de rédaction qui nous a posé problème ; il y a une rédaction qui n'est pas claire du tout. On a demandé que ça soit revu. Par conséquent, on vous propose un avis défavorable.

Pour le Ceretec qui est un – surtout pour le marquage des leucocytes pour les foyers infectieux – marquage des leucocytes *in vitro* pour détection des foyers infectieux, le RCP qui nous est proposé est tout à fait non conforme au *guideline* européen. Donc, il est à revoir totalement. C'est pour cela que nous vous proposons un avis défavorable.

Ensuite, pour Dotarem et pour Xenetix, il s'agit de révision de RCP tout à fait conforme aux normes, produits d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), produits de contraste iodés. Donc, c'est un avis favorable que nous vous proposons.

Pour le Cisnaf d'IBA, il y a un problème d'étude de tolérance complémentaire qui avait été demandée et qui est fournie. Par conséquent, on devait passer un avis favorable.

Pour Micropaque, sulfate de baryum de Guerbet, il y avait un rapport bénéfice / risque qui était peu favorable. Il y a eu une demande de justification. Le RCP est à revoir et ce, sur différents points. En fonction de ce rapport bénéfice / risque peu favorable, nous proposons de demander au laboratoire une justification de son maintien sur le marché.

Pour Omnipaque, les recommandations pour les patients diabétiques sous metformine paraissent dangereuses. De ce fait, les cliniciens de l'équipe ont dit : « On ne peut pas accepter ça ». Nous vous proposons un avis défavorable. Il faut revoir ces recommandations pour les patients diabétiques.

Pour le Bleu patenté, il y a une mise en conformité au format actuel des RCP et donc, pas de problème.

Enfin, en procédure de reconnaissance mutuelle, nous vous proposons trois avis favorables pour un renouvellement quinquennal pour Metatrace

Il y a un *follow-up* pour Octreoscan.

Il y a une harmonisation de RCP et de *Patient Information Leaflet* (PIL) entre Etats membres pour le GlucoTrace. Il y avait quelques difficultés de conformité entre les différents Etats membres. Ça a été revu. Il y a l'harmonisation qui a été faite.

M. VITTECOQ : OK. Il n'y a pas de commentaires ?

▪ **Médicaments grossesse et allaitement**

Evaluateur de l'Afssaps : Je représente le groupe grossesse. Je voulais demander l'avis de la Commission sur la dompéridone et en particulier sur l'information de la rubrique grossesse allaitement.

En effet le contexte de ce passage, c'est que l'Agence a communiqué récemment sur l'utilisation de la dompéridone en hors AMM, notamment, lors de sa promotion sur internet pour l'induction de la lactation. A cette occasion-là, l'avis du groupe a été demandé sur les données d'allaitement et sur le risque potentiel du nouveau-né exposé à la dompéridone par la prise par sa mère.

Aujourd'hui, il apparaît que le Motilium, dans la rubrique grossesse allaitement mentionne:

Le médicament est excrété dans le lait maternel des rates allaitantes, en majeure partie sous forme de métabolites : concentration maximale de 40 à 800 ng/ml, après respectivement une administration orale et intraveineuse de 2,5 mg/kg.

Les concentrations de dompéridone dans le lait maternel des femmes allaitantes représentent 10 à 50 % des concentrations plasmatiques correspondantes et ne devraient pas excéder 10 ng/ml.

La quantité de dompéridone excrétée dans le lait humain est estimée à 7 ng/j à la posologie maximale recommandée.

La toxicité pour le nouveau-né en est inconnue. En conséquence, Motilium ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

La majorité des spécialités à base de dompéridone ont cette information-là. Il y a une spécialité générique qui recommande l'usage de la dompéridone au cours de l'allaitement qui est la dompéridone EG (comprimé orodispersible). De ce fait, une harmonisation de toute la rubrique 4.6 est souhaitable.

En 1997, le groupe grossesse avait étudié cette substance et estimait déjà à l'époque que l'allaitement était possible parce que les concentrations retrouvées dans le sang du bébé sont inférieures aux doses auxquelles celui-ci peut être exposé en thérapeutique. Aujourd'hui la position du groupe n'a pas changé. Par conséquent, le libellé complet de la rubrique 4.6 grossesse allaitement proposé par le groupe est le suivant :

Il existe peu de données sur l'utilisation de la dompéridone chez les femmes enceintes, mais aucun risque embryonnaire fœtal ou néonatal n'est identifié après exposition à la dompéridone pendant la grossesse.

Les études sur une espèce animale ont montré une toxicité pour la reproduction avec de très fortes doses associées à une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la dompéridone au cours du premier trimestre de la grossesse ; et

L'utilisation de la dompéridone peut être envisagée au cours des deuxième et troisième trimestres si nécessaire.

Pour la rubrique allaitement :

La dompéridone est excrétée dans le lait humain et les nouveau-nés allaités reçoivent moins de 0,1 % de la dose ajustée au poids corporel. Aucun effet de la dompéridone n'a été observé chez le nouveau-né allaité par des mères recevant ce traitement. Par conséquent, la dompéridone peut être utilisée pendant l'allaitement.

M. VITTECOQ : On tenait, là, à vous informer surtout sur le risque ou le peu de risques mais...

Evaluateur de l'Afssaps : Oui.

M. VITTECOQ : Cette information sur internet, comme quoi c'est un intérêt, qu'est-ce que c'est ? Ça a vraiment un intérêt ou ?

Evaluateur de l'Afssaps : Le groupe devait se positionner sur l'existence ou non d'un risque pour le nouveau-né lors d'une prise de domperidone pendant l'allaitement, dans le cadre de l'utilisation hors AMM (la stimulation de la lactation).

M. VITTECOQ : Ça stimule la lactation ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, ça stimulerait la lactation par stimulation de la libération de la prolactine..

- **Médicaments génériques**

M. VITTECOQ : D'accord. Génériques, il n'y a pas grand-chose à dire non ?

Si vous êtes d'accord, on va approuver.

Evaluateur de l'Afssaps : Génériques, c'est juste parce que pour le Glycérol, il aurait fallu que M. GARDETTE sorte et que...

M. VITTECOQ : Il va sortir.

Evaluateur de l'Afssaps : Il est sorti. Pour le reste, il faudrait aussi que M. TILLEMENT sorte.

- **Modifications pharmaceutiques – Plantes – Procédures décentralisées et procédures de reconnaissance mutuelle**

M. VITTECOQ : Si vous êtes d'accord, on va approuver – s'il n'y a pas de commentaires – l'ensemble des dossiers qui sont à l'ordre du jour.

M. ALBIN : C'est un commentaire sur les ATU. La circulaire sur le remboursement des ATU est parue depuis quatre jours. Elle encadre le remboursement entre le moment où l'ATU est acceptée et le moment où le médicament est inscrit au remboursement aux assurés sociaux. Par conséquent, il y a un cadre juridique maintenant pour que ces médicaments soient pris en charge.

Néanmoins, je voulais vous faire remarquer que cet article n'empêche pas l'industriel de fixer son prix, sans qu'aucun processus de régulation du prix du médicament ne soit en place.

C'était juste pour le noter et pour dire que c'était dommage. Comme on le sait, le processus de régulation du prix est en aval. Là, il y a une fenêtre ouverte pour l'industriel, pour imposer un prix, pour un médicament qui n'a pas fini son processus pour être remboursé aux assurés sociaux.

Mme BONGRAND : C'est comme ça. La Cour des comptes avait à nouveau levé ce phénomène depuis fort longtemps.

M. ALBIN : Je signale ; je stigmatise. Je trouve que c'est dommage. La loi médicament est passée en décembre 2011. La circulaire sur la prise en charge, il est vrai qu'il y avait un problème sur la prise en charge des médicaments entre l'ATU et l'inscription sur la liste des remboursements. Il est dommage que ce problème de fixation de prix n'ait pas été abordé à cette occasion.

M. LIEVRE : Lorsqu'il s'agit d'une indication de niche, le laboratoire a tout intérêt à prolonger l'ATU de cohorte et repousser indéfiniment l'AMM car il a le prix qu'il veut et il en vend autant.

Mme BONGRAND : Les rares fois où le prix fixé était plus faible – ce que le laboratoire souhaitait – il nous a vendu, à l'hôpital, à des prix plus forts que le prix administré. C'est arrivé déjà. Je ne citerai pas de produits mais c'est déjà arrivé.

M. VITTECOQ : Merci à tous.

La Commission se termine à 11 heures et 51 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président:

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRES TITULAIRES

Mme Véronique ANDRIEU

M. Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Michel DETILLEUX

M. Bernard DIQUET

M. Jean DOUCET

Mme Anne GAYOT

M. Michel LIEVRE

M. Daniel MARZIN

M. Charles MASSON

M. Jean OUSTRIN

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Daniel VITTECOQ

M. Jean-Michel WARNET

MEMBRES SUPPLEANTS

M. Jean BERNADOU

M. Claude MOULIS

M. Philippe MAINCENT

M. Claude THERY

M. Thierry TRENQUE

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean-Roger CLAUDE

M. Jean-Paul TILLEMENT

M. Joël GUILLEMAIN

MEMBRES DE DROIT

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

M. Philippe LECHAT

M. Jean GARDETTE

PRESIDENTS DE LA COMMISSION

Commission de la Transparence représentée par M. Nicolas ALBIN

Commission nationale de la Pharmacovigilance représentée par : M. Jacques CARON

Participants de l'Afssaps

Pierre DEMOLIS

DOSSIER DEMANDE ATU COHORTE

Le président de l'association française des malades du myélome multiple (AF3M)