

## Commission d'AMM du 12 mai 2011

### VERBATIM

**M. VITTECOQ :** Bienvenue à tous et merci de votre présence. Le premier sujet à l'ordre du jour est l'approbation du PV. Avez-vous des commentaires particuliers ?

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission N° 498 du 28 avril 2011**

**M. DOUCET :** Un petit regret pour le PV : les remarques que j'avais formulées au sujet du Bydureon concernant l'avis du groupe de travail par rapport à l'Europe (avis divergents) n'ont pas été rapportées dans le PV. C'est dans le verbatim, mais ce n'est pas dans le PV.

**M. VITTECOQ :** J'avais l'impression de l'avoir vu, mais c'était dans le verbatim en fait. A vrai dire, le problème de l'interface entre le verbatim et le PV. Philippe, as-tu des commentaires à ce sujet ? Comment peut-on faire ?

**M. LECHAT :** On peut le compléter, revoir ou corriger le PV. Que manque-t-il exactement ?

**M. VITTECOQ :** Il n'y a pas vraiment grand-chose, quasiment rien, car le sujet n'était pas à l'ordre du jour et c'est à l'occasion du compte rendu du CHMP que nous avons eu des échanges sur ce médicament.

**M. DOUCET :** Dans le PV, il est uniquement dit que le Bydureon a été validé au niveau européen. Lors de la commission, j'avais bien signalé que le groupe de travail était plus que réservé vis-à-vis de cette molécule. On avait souligné les problèmes, notamment sur le plan immunologique, sans entrer dans le détail puisqu'il s'agit d'un compte rendu de l'Europe et non pas véritablement d'un compte rendu de la commission d'AMM. Le fait de signaler que le groupe de travail AFSSAPS ne partage pas la vision de l'Europe, sans aller plus dans les détails, me semble nécessaire.

**M. VITTECOQ :** Dans le verbatim, il est mentionné que le plan de gestion de risques devra être examiné avec une attention particulière et renforcée en France et que les conditions de prescription et de délivrance pourraient être le sujet d'une discussion.

Dans ce genre de situation, puisque tout le monde reçoit le verbatim, il faudrait qu'avant la commission, cela soit signalé pour qu'on puisse intégrer une partie du verbatim dans le PV.

S'il n'y a pas d'autres commentaires, on va considérer que c'est approuvé.

*Vote : Avis favorable à l'unanimité*

**Evaluateur de l'Afssaps :** Comme à chaque fois, je projette le résumé des conflits d'intérêts en séance. De la même manière que d'habitude, ils sont mis sur table, par produit. Chaque personne concernée a été prévenue par mail. Je rappellerai à chaque début de dossier si des personnes doivent sortir.

Par ailleurs, je vous rappelle que nous sommes filmés. Donc, faites bien attention à appuyer sur votre micro lors de vos prises de parole de façon à ce que ce soit bien enregistré.

## ▪ Evaluation des produits biosimilaires

**Evaluateur de l'Afssaps :** Nous souhaitons vous présenter l'histoire des biosimilaires et de leur évaluation en Europe depuis longtemps. Je vais essayer de vous la raconter le plus simplement possible.

Je vais juste vous raconter une histoire qui a commencé au tout début des années 2000, lorsqu'on a malheureusement identifié les premiers cas d'érythroblastopénie suite à l'administration d'Epex chez certains patients insuffisants rénaux.

La firme, Janssen, avait changé la formulation de l'Epex (époétine alpha) et transformé les stabilisateurs et les excipients ; ce qui a conduit à une instabilité potentielle de la protéine. Le caractère était multifactoriel. Je pense qu'on cherche toujours à connaître les bonnes raisons de ce manque de stabilité pour l'Epex. Nous avons passé énormément de temps à travailler sur ce sujet en pharmaceutique bio (avec les équipes de Jean-Hughes, Pierrette, Kowid), en préclinique, en clinique et en pharmacovigilance.

Nous avons essayé de trouver les raisons. Nous avons travaillé avec la firme pour tenter de minimiser les risques de l'attribution de l'Epex. Nous avons souhaité, dès l'arrivée des premières érythropoïétines, garder la main et contrôler au mieux, en étant rapporteurs pour les nouvelles érythropoïétines qui arrivaient sur le marché via la voie centralisée. Nous nous sommes engouffrés dans le créneau de cette façon.

Historiquement, la France a toujours eu une forte présence au niveau du BWP et a toujours eu des membres au sein du groupe « biosimilaires » à l'EMA . Nous prenons des avis scientifiques sur les nouveaux produits biosimilaires.

Nous nous sommes aperçus, en donnant des cours, des séminaires ou en recevant des cours, que les personnes à qui nous nous adressions ne comprenaient pas le principe de biosimilarité et que pour eux, il n'y avait aucune différence entre un générique de chimie traditionnelle et un biosimilaire. Pour eux, finalement, l'attribution d'une autorisation de mise sur le marché pour un biosimilaire est aussi simple et aussi courte que pour un générique classique.

Nous voulions profiter de cette présentation pour être un petit plus visible parce qu'il est vrai que les produits issus des biotechnologies, et plus généralement les produits en oncologie, sont très peu visibles ici : nous vous présentons malheureusement de vieux produits parce que, la plupart du temps, les produits en oncologie sont traités directement via la procédure centralisée.

Nous allons commencer doucement. Je vais vous narrer l'histoire de la mise sur le marché des biosimilaires en Europe.

Les principes et les produits biosimilaires ne sont pas identiques. C'est la différence entre les produits chimiques et les produits biologiques : la substitution n'est pas automatique. Contrairement aux produits chimiques, l'équivalence est basée sur des résultats issus d'études précliniques, cliniques ; contrairement aux génériques pour lesquelles les études sont traditionnelles.

S'agissant des produits biologiques, le procédé de fabrication représente le produit final. Il existe des fluctuations (pH ou température) de certaines modifications. La glycosylation est aussi différente. Comme on le dit souvent « one process, one product » ; ce qui pousse à la fabrication d'un nouveau produit.

Le concept de biosimilarité s'applique à tout produit biologique. Il existe des guides publiés par la Commission européenne. Tout produit recombinant peut être un jour la cible et avoir son propre biosimilaire (un facteur 8 recombinant, un anticorps monoclonal, une cytokine).

A l'heure actuelle, le problème est de bien cibler le niveau de connaissance sur ces produits, ainsi que le niveau de biosimilarité nécessaire. Malheureusement ou heureusement, il y a beaucoup d'hétérogénéité entre les produits.

La démonstration de la similarité, contrairement aux produits chimiques, s'effectue en quatre étapes. Il faut qu'il y ait une démonstration de la biosimilarité au niveau qualité, préclinique, efficacité et sécurité. Il existe un guideline dédié aux biosimilaires publié et disponible sur le site de l'EMA. Il faut des données précliniques, cliniques, de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et d'efficacité. On demande des études comparatives avec des définitions de marge strictes. On demande de la sécurité. On veut savoir s'il existe des différences dans la nature des événements, leur incidence, leur gravité et surtout les éventuels problèmes d'immunogénicité (vu avec les érythropoïétines).

Les produits biosimilaires déjà autorisés en Europe sont principalement des cytokines dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il en existe plusieurs : le filgrastim, les hormones de croissance ou des érythropoïétines.

Je vous présente la liste des produits « copiés » : les hormones de croissance, l'Epex, le Neupogen, et le Roféron. Certaines firmes ont essayé d'introduire des biosimilaires de ce dernier sur le marché, mais le CHMP a émis une opinion négative. Aujourd'hui, 14 spécialités sont déjà autorisées en Europe.

Je vais vous donner un exemple bien particulier, celui des érythropoïétines. Il existe pour chaque catégorie de cytokines, qui peuvent connaître un biosimilaire des guidelines bien spécifiques et particulières. Ces guidelines demandent que l'efficacité clinique d'un biosimilaire soit démontrée à partir de résultats tirés d'au moins deux études cliniques randomisées.

Ces guidelines demandent :

- des résultats issus d'une étude avec une phase de correction : on augmente l'érythropoïétine dans des proportions raisonnables puisqu'on a aussi connu des problèmes suite à une administration massive d'EPO chez certains patients et une phase de maintenance de l'anémie ;
- une étude en néphrologie : l'idéal est d'avoir une étude en néphrologie et une étude en oncologie ;
- des résultats issus d'études où les patients reçoivent l'érythropoïétine par deux voies d'administration en sous-cutané ou en intraveineux. Il a été considéré, il y a une dizaine d'années, pour les érythropoïétines, qu'il était plus simple et moins coûteux d'administrer l'érythropoïétine par voie sous-cutanée. Malheureusement, cette voie n'est plus immunogène ;
- des données d'immunogénicité : il faut qu'il y ait une durée de suivi et un nombre de patients suffisants. Je ne me souviens plus des chiffres, mais je crois qu'il faut au moins un suivi de 300 patients sur six mois ou un suivi de 150 patients sur un an.

Si la firme en charge du développement du biosimilaire arrive à donner des résultats positifs issus de ces deux études cliniques, elle reçoit un avis positif et son produit biosimilaire reçoit l'intégralité des indications du comparateur.

Ces indications sont assez larges pour l'Epex : traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant, des indications en néphrologie, des indications en oncologie, l'augmentation des dons de sang autologues, la réduction d'exposition aux transfusions de sang homologues.

Un autre exemple est l'Epoétine alpha Sandoz. Cette érythropoïétine a été la première à demander une autorisation de mise sur le marché. Manque de chance pour Sandoz : ils ont commencé les essais cliniques à un moment où Nicole [CASADEVALL] avait publié dans le New England un article sur les érythroblastopénies liées à l'administration d'érythropoïétine alfa. Le problème est que lorsque Sandoz a commencé les essais cliniques, l'Epex était contre-indiqué pour la voie sous-cutanée.

Sandoz n'a donc pu conduire d'essais cliniques via la voie sous-cutanée. En effet, la comparaison était impossible avec la voie sous-cutanée versus Epex et les indications ont été restreintes : cette érythropoïétine similaire n'a pas pu avoir l'indication d'une administration par voie sous-cutanée.

L'Epoétine alpha Ratiopharm est un autre exemple. Le problème est qu'il est demandé une biosimilarité : le produit ne doit pas être inférieur au niveau de référence et ne doit pas non plus être supérieur. Manque de chance pour l'érythropoïétine Ratiopharm : cette EPO semblait légèrement supérieure à l'érythropoïétine de référence. La firme n'a donc pas pu demander d'autorisation de mise sur le marché pour un produit biosimilaire, mais pour ce qu'on appelle un produit normal (application en stand alone). Cette érythropoïétine a été considérée comme une nouvelle érythropoïétine à part entière avec des indications restreintes aux études cliniques qui ont été soumises dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

L'Europe compte deux spécialistes en biosimilaires : l'Allemagne et la France.

Le dernier exemple est une dernière érythropoïétine alfa qui n'était clairement pas du tout biosimilaire. Le produit a été retiré. Elle n'a pas eu d'autorisation de mise sur le marché parce que la firme ne pouvait pas répondre à l'ensemble des objections majeures posées par le CHMP :

- 17 objections majeures en qualité dont 1 en overarching (objection majeure en préclinique). Le concept d'*overarching major objection* a été absolument inventé par les Anglais, et par les Français pour l'évaluation d'un autre produit : le nombre de questions et d'objections est tellement important qu'on essaie de trouver une objection majeure qui bloque tout le processus ;
- 3 objections majeures en efficacité et sécurité dont 2 overarching major objections ;
- 25 points à discuter.

En phase de correction, l'étude n'était pas randomisée et n'était pas comparative. Les critères d'inclusion n'étaient pas acceptables. Les patients n'avaient reçu l'érythropoïétine testée que durant neuf semaines. La

dose était fixe (jusqu'ici, on essayait d'adapter la dose auprès des patients). Les méthodes statistiques étaient non acceptables. Il y avait des doutes sur le produit testé. Les résultats étaient décevants.

Pour la phase de maintenance, la durée de 24 semaines était inadéquate. On demande bien plus. La dose, une fois de plus, était fixe. Je ne reviens pas sur les méthodes statistiques : les résultats étaient négatifs. De plus, ils ont tenté de reprendre les données en faisant une analyse rétrospective qui ne correspondait pas du tout au plan d'analyse statistique : ce qui est complètement inacceptable.

S'agissant de la sécurité, les données étaient douteuses et non exploitables et la durée inacceptable. Aucune étude n'a été réalisée sur l'immunogénicité du produit.

Il y a donc eu un avis négatif de la part du CHMP et la firme a retiré le produit avant discussion.

Les prochaines étapes : je vais vous parler de produits qui ne sont pas encore arrivés sur le marché, des anticorps monoclonaux biosimilaires.

Jusqu'ici, tout était très simple. Je ne vais pas vous faire une comparaison entre l'aspirine et les érythropoïétines, je ne vais pas vous dire que plus c'est gros, mieux c'est ; mais en tout cas plus c'est gros, plus c'est compliqué. On le voit pour la production des anticorps monoclonaux : lorsqu'on avait affaire à la production de cytokines qui avoisinait les 30 000 à 40 000 daltons, on a des anticorps monoclonaux qui font quatre ou cinq fois la taille et qui sont bien plus complexes en production.

Le marché est considérable parce qu'il y a de nombreux anticorps monoclonaux qui sont sur le marché et certains, dont les anti-CD20 ou même les anti-HER2, sont les premières cibles des firmes qui vont commercialiser ces produits biosimilaires.

Il y a eu une évolution considérable dans la fabrication de ces anticorps monoclonaux, en passant par les anticorps murins au début des années 1990 pour arriver de nos jours à des produits complètement humains. Je ne suis pas tout à fait persuadé que si un produit est humain, il est forcément moins immunogène qu'un produit qui est humanisé ; mais c'est un autre débat.

Les différences de glycosylation avec ces anticorps monoclonaux peuvent avoir des effets multiples sur l'activité pharmacodynamique, sur l'efficacité et sur la sécurité du produit. Ces différences de glycosylation peuvent avoir une importance sur le rôle de l'anticorps monoclonal, sur le complément, sur sa cytotoxicité, sur sa demi-vie, sur la fixation de l'antigène à son récepteur, en termes d'affinité, d'avidité et d'immunogénicité.

En ce qui concerne les modifications chimiques et physiques, certaines modifications peuvent avoir une interférence sur la demi-vie, la DCC, la pharmacocinétique globale, l'agrégation du produit et sa fragmentation ; ce qui est un peu compliqué.

L'hétérogénéité de ces anticorps monoclonaux dépend de différents facteurs. Je vais passer dessus parce que je suis totalement incompetent en termes de qualité et je ne voudrai pas ouvrir la boîte de Pandore.

Un « mab », comme vous le savez, est plus qu'un « fab ». Je vais prendre un exemple de produit en rhumatologie, l'Enbrel, qui est un « fab », différent du Remicade qui est un anticorps monoclonal complet : les deux produits ne sont pas indiqués dans les mêmes pathologies.

Je voulais attirer votre attention sur le fait qu'il ne faut comparer que ce qui est comparable. L'exemple flagrant est celui des anti-EGFR. Le premier anticorps anti-EGFR mis sur le marché était l'Erbix (cétuximab) dans le traitement du colon métastatique. Un peu plus tard, il y a eu le Vectibix (panitumumab). Nous avons aussi été rapporteurs pour le nimotuzumab qui n'avait pas les mêmes indications dans le colon, mais dans l'iléum qui n'avait pas reçu d'autorisation de mise sur le marché.

Ces trois anticorps avaient des affinités et des avidités différentes vis-à-vis du récepteur EGFR, des différences dans le caractère pro-apoptotique, la DCC et le complément, et de grandes différences dans la sécurité des produits. Bien évidemment, leur association était déconseillée, même avec d'autres anticorps monoclonaux, notamment le bévacizumab.

Idem pour le rituximab et l'ofatumumab : il existe pour ces deux anticorps monoclonaux anti-CD20, qui ont des indications en hématologie et en rhumatologie, des différences d'affinité, d'avidité, des propriétés pharmacodynamiques et de sécurité.

L'attribution de mise sur le marché pour les produits biosimilaires reste compliquée. Que doit-on faire et quelles sont les études cliniques qui doivent être menées pour l'obtention d'une AMM ? Quelle est la cible des patients ? Est-ce qu'on choisit certains types de lymphome ?

La troisième ligne de polyarthrite rhumatoïde pour ces anti-CD20 indique le PTI (alors que le Mabthera n'a pas d'indication dans le PTI) et une association à la bendamustine reconnue aux Etats-Unis mais pas en

France si ce n'est dans le lymphome indolent qui reste hors AMM. Ces points sont vraiment discutés au niveau des avis scientifiques, au niveau du groupe, avec les firmes et bien évidemment après au CHMP.

C'est plus intéressant au niveau des anti-HER2 avec Herceptin et Omnitarg (produits Roche). Ce qui est intéressant est que l'Herceptin reconnaît une partie du domaine HER2 et le pertuzumab reconnaît une autre partie du domaine HER2. Ces anticorps monoclonaux sont complémentaires et on peut les associer.

Le problème est la manière de trouver une population la plus homogène possible qui puisse garantir des résultats montrant une bioéquivalence clinique entre les deux anticorps.

Un exemple très tentant est le cancer du sein en néo-adjuvant qui est caractérisé par une population assez homogène et la possibilité d'avoir des résultats assez rapidement. Le problème est que le cancer du sein néo-adjuvant n'est pas pour l'instant une indication de l'Herceptin. Donc, un biosimilaire pourrait se comparer à l'Herceptin dans une indication qu'il ne possède pas. Il s'agit d'un point qui a été longuement discuté au sein du CHMP récemment.

La réglementation des anticorps monoclonaux biosimilaires : les recommandations cliniques de pharmacocinétique demandent des études comparatives assez classiques. Le design de l'étude correspond aux caractéristiques du « mab » qui est copié. Il faut suivre les recommandations du guideline publiées par l'agence européenne sur les protéines thérapeutiques.

Pour les recommandations cliniques, on doit choisir une population la plus homogène possible pour éviter les variabilités entre ces populations. La dose unique est possible chez le sujet sain si cela est justifié. S'il existe plusieurs indications, tout devient plus compliqué. Le profil PK n'est pas demandé pour toutes les indications et on demande des études séparées si les populations étudiées sont différentes, notamment avec auto-immunité et oncologie.

En efficacité, il est très compliqué de se lancer. On doit définir des marges strictes d'équivalence entre les anticorps monoclonaux soumis à la comparaison avec les biosimilaires. On demande une sélection stricte des critères d'efficacité.

En oncologie, les critères d'efficacité sont toujours les mêmes, les endpoints sont toujours les mêmes : que ce soit la survie globale, la DFS ou la PFS. Ces critères sont importants, mais ils sont parfois totalement irréalisables sur la tumeur, les lignes de traitement ou certaines conditions cliniques. Par exemple, on peut aussi demander le taux de réponse : les nouveaux critères sont acceptables si justifiés par la compagnie. Le guideline qui vient d'être publié en version préliminaire sur le site de l'EMA laisse la porte ouverte à toute discussion si de nouveaux critères sont considérés acceptables par le CHMP.

La sécurité, bien évidemment, fait partie intégrante des études cliniques. On demande aux firmes qui sont responsables du développement des biosimilaires les mêmes critères que ceux du produit de référence. Un point en particulier retient toute l'attention : l'immunogénicité probable du produit.

L'extrapolation est basée sur la démonstration de cette biosimilarité. Si la biosimilarité est basée sur la pharmacodynamie, les données doivent être fournies dans les indications. Si l'anticorps monoclonal est un immunomodulateur et un cytotoxique, c'est plus compliqué. Tout dépend, des méthodes et des mécanismes d'action de l'anticorps monoclonal, de son efficacité et de sa sécurité (encore une fois : cytotoxicité, complément apoptose).

En conclusion, ces médicaments d'origine biotechnologique sont très complexes. Ils diffèrent des médicaments chimiques par leur taille, leur structure, leur stabilité. La lignée cellulaire est unique (impossible de faire de copie identique) et la caractérisation est complexe.

Je suis prêt à parier que si vous prenez un lot d'un anticorps de référence, ou même une érythropoïétine, et si vous le comparez à un autre lot, vous pourrez certainement trouver des différences d'efficacité entre deux lots du produit princeps.

Les produits biosimilaires sont similaires, mais non identiques aux produits de référence. Il y a une astuce réglementaire : les concepts de biosimilarité et de similarité sont complètement différents. La biosimilarité, est une copie d'un médicament biologique de référence. La similarité est différente : on peut considérer que deux médicaments sont similaires, par exemple, s'agissant des maladies orphelines et des brevets. La similarité peut être étudiée si vous avez deux facteurs 8 "retard" qui sont "retards" par deux mécanismes d'action différents. Par exemple, si l'un est pégylé ou l'autre est lié à un fragment FC et si les deux produits ont des indications complètement identiques dans une population qui est orpheline : nous avons une similarité.

Les études de comparabilité sont nécessaires pour mettre en évidence les similitudes entre le biosimilaire et la référence en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Tous ces produits biosimilaires sont évalués via la procédure centralisée et sont discutés à plusieurs niveaux :

- au niveau du BWP en qualité ;
- au niveau du groupe biosimilaire où la France a deux représentants sur dix membres à Londres ;
- au niveau des avis scientifiques où on est de plus en plus coordinateur au niveau des scientifiques sur ces nouveaux produits. Tout est à mettre à jour et à créer pour que ces produits arrivent dans les meilleures conditions possibles ;
- au niveau du développement des méthodes analytiques, de la connaissance du procédé de fabrication et des méthodes d'investigation clinique.

**M. VITTECOQ :** Je remercie Alexandre parce que ce sujet était attendu et le sujet est extrêmement compliqué, mais on voit qu'il avance.

Qu'en est il de l'évolution de l'industrie par rapport à ce sujet. Le biosimilaire n'est pas un générique, nous l'avons compris. Ce qui pousse les génériqueurs, ce sont bien entendu les aspects économiques. Quand on voit la lourdeur de tout ce qu'il y a à faire pour accéder à une AMM, ce n'est pas du tout la même problématique pour les industriels du générique.

Qui sont les personnes qui fabriquent ces biosimilaires par rapport aux princeps ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** C'est très compliqué. L'agence européenne a eu l'intelligence, il y a eu deux ans, de réunir les académiques, les régulateurs, les agences de santé, les firmes qui avaient des médicaments à portefeuille qui risquaient d'être copiés, les firmes qui allaient produire les biosimilaires, ainsi que le syndicat européen des génériques.

Il était à la fois très compliqué et très amusant que certaines firmes, notamment Novartis qui produit aussi des médicaments biotechnologiques via sa branche Sandoz, attaquent d'autres concurrents.

Vous avez d'un côté les génériqueurs stricts (Ratiopharm, Teva), d'un autre côté, des firmes qui étaient entre les deux, futures cibles et futurs prédateurs, et enfin, d'autres firmes qui étaient purement des cibles des biosimilaires.

Bien évidemment, les compagnies qui étaient purement cibles ont essayé de faire passer le message qu'il était impossible de produire un médicament biosimilaire, qu'il y avait des changements de formulation continus dans la vie du médicament et que cela risquait de poser des problèmes dans le suivi des patients en différence d'efficacité et de sécurité. De l'autre côté, les producteurs de biosimilaires ont fait un discours contraire.

On a donc essayé de tempérer tout cela et de faire en sorte que tout le monde discute et présente ses positions respectives. Prochainement, avant la fin de l'année, il y aura un nouveau workshop organisé par l'EMA sur ce sujet.

**M. VITTECOQ :** Tu as dit sur un cas qu'il n'était pas impossible que l'activité soit meilleure avec le biosimilaire qu'avec le princeps. On imagine dans quelle situation on serait si le biosimilaire était franchement meilleur par rapport au princeps.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Quand je vous parle de « meilleur », je vous parle de « meilleure activité ». Le fait d'avoir une plus grande activité ne veut pas dire que le produit est meilleur parce que si vous « faites grimper » votre patient insuffisant rénal à 15 grammes d'hémoglobine parce que le produit est censé être plus actif, c'est aussi un problème. Donc, cette plus grande activité est un problème pour la firme.

C'est pour cela que, par exemple, pour l'érythropoïétine, c'est assez simple de faire monter le taux d'hémoglobine autour de 11 grammes. Après, le maintenir entre 10 et 12 grammes est plus compliqué. On doit essayer de ne pas avoir plus de 10 % de variabilité entre les érythropoïétines.

Quand vous voyez une érythropoïétine qui est clairement supérieure et qui « fait grimper » au-dessus de 12 grammes voire 13 grammes le produit par rapport à la même dose, comparé à l'Epex ou Neorecormon, le produit ne peut pas être considéré comme biosimilaire (la dose devra être adaptée en fonction de son activité) et ne respectera pas le cahier des charges ainsi que le RCP du médicament de référence.

**M. VITTECOQ :** Le générique aboutit volontiers à la fin de la vie d'un médicament en termes de développement en général. Il y a un très bon exemple qui est l'érythropoïétine dans une indication qui m'intéresse particulièrement : son effet comme antidote des effets secondaires des traitements de l'hépatite C où les industriels nous ont clairement dit qu'ils n'allaient pas développer car allant être très bientôt génériques.

Est-ce qu'on a imaginé les nouvelles indications des biosimilaires ? Les biosimilaires sont des champs très étroits en prescription. Il y a peut-être en oncologie beaucoup d'autres indications que des princeps n'ont pas forcément envie de développer et que les biosimilaires pourront développer. C'est la nouvelle vie du médicament.

**Evaluateur de l'Afssaps :** C'est une nouvelle vie du médicament, mais je suis toujours assez positif. Je n'ai pas d'avis sur l'arrivée de ces biosimilaires. Je ne vais pas vous dire que c'est bien ou pas bien.

On ne parle jamais d'argent ici. Le prix des érythropoïétines a déjà baissé de 30 % depuis l'arrivée des biosimilaires. L'arrivée de ces biosimilaires a poussé des firmes comme Roche et Amgen à innover. C'est-à-dire que lorsque leurs produits ont été potentiellement la cible du développement de nouveaux biosimilaires, les firmes ont évolué. Roche était responsable et commercialise toujours le Neorecormon, mais en parallèle a lancé le Mircera qui est une érythropoïétine pégylée (EPO retard) ; cette EPO ne peut pas être copiée et a des avantages que le Neorecormon n'a pas. Idem pour Aranesp, érythropoïétine hyperglycosylée, qui a eu une AMM il y a une dizaine d'années et qui ne peut pas être encore copiée.

Le problème est que la substitution est quasiment impossible et non recommandée. En ce qui concerne les érythropoïétines (Eprex), la protéine n'était pas stable. La protéine s'est cassée pour différentes raisons ; ce qui a fait apparaître - c'était une des premières théories - des antigènes qu'on appelle des antigènes cryptiques qui étaient assez immunogènes, avec en plus le lot d'agrégats. Ceci a poussé les patients à développer une réaction immune contre non seulement l'érythropoïétine exogène qu'ils recevaient, mais aussi contre le peu d'érythropoïétine endogène qu'ils produisaient encore. En plus, il y avait une immunogénicité croisée. Ces antigènes étaient reconnus sur toutes les érythropoïétines. Le patient était complètement « grillé » et on ne pouvait plus corriger ses érythroblastopénies. Vous ne pouviez pas passer de l'Eprex à Neorecormon pour corriger le problème.

Donc, la substitution de ces biosimilaires est compliquée et non recommandée. Je suis persuadé que s'il y a eu une AMM donnée par l'EMA, c'est qu'elle a considéré que le produit était efficace et sûr, au moins aussi efficace et sûr que le produit de référence. Si vous devez débiter un traitement par érythropoïétine pour un nouveau patient, libre à vous de choisir un produit biosimilaire. Si vous avez un patient qui est sous Eprex, ce n'est absolument pas recommandé, parce que vous allez avoir une économie sur votre budget de 30 %, de passer de l'Eprex à l'érythropoïétine Ratiopharm ou à une autre. Il faut faire très attention.

**M. DIQUET :** C'est une question méthodologique, comme d'habitude.

Un des éléments déterminants dans le développement traditionnel des médicaments dits chimiques est la mise en évidence d'une relation entre la dose et l'effet. C'est ce que l'on utilise essentiellement pour les phases 2. Cela nous aide pour déterminer l'utilisation en phase 3.

Manifestement, avec les biosimilaires, la mise en évidence d'une relation dose-effet est variable, même pour un produit donné puisque cela peut changer d'un lot à l'autre.

Quelle est la tendance pour la mise au point des études de phase 2 dans le développement d'un biosimilaire au niveau de l'Europe particulièrement ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Le package qu'on demande en pharmacocinétique est quasiment équivalent à celui d'un produit normal. Donc, il peut y avoir une comparaison, mais les données de pharmacocinétique entre un produit biosimilaire et un produit qui demanderait une AMM normale sont quasiment identiques.

**M. DIQUET :** J'entends bien, mais je viens de parler de relation dose-effet et non pas seulement de l'aspect cinétique. Comment choisit-on la dose qui entraîne un effet précis ? Ce n'est pas seulement l'évolution des « concentrations » du produit. C'est vraiment la relation entre la dose ou les concentrations et l'effet qu'on recherche ; parce que cela est déterminant.

Si la relation concentration-effet ou dose-effet n'est pas constante avec la variabilité habituelle, on est dans la difficulté pour choisir la dose utile en thérapeutique.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Jusqu'ici, c'était un petit peu le paradis dans l'évaluation puisque les critères d'évaluation étaient purement des critères pharmacodynamiques, contrairement aux anticorps monoclonaux qui vont arriver dans des populations atteintes de cancer.

C'était simple avec l'EPO parce qu'avec l'EPO, en termes de relation dose-effet, vous voyiez si l'hémoglobine grimpeait et vous étiez satisfaits. Maintenant, c'est vrai que pour l'instant ces produits monoclonaux ne sont pas encore arrivés sur le marché. Il y a des recommandations qui sont publiées dans les guidelines sur la pharmacocinétique. Je pense que la relation dose-effet devra et doit être utilisée et étudiée dans les futures études cliniques. C'est clair.

Notre travail était très simple jusqu'ici puisque si vous aviez du filgrastim, de l'EPO, une hormone de croissance, vous pouviez doser ces produits.

**M. DEMOLIS** : Je voulais juste redire quelque chose qui à mon avis est extrêmement important. Quand on envisage d'utiliser un biosimilaire à la place d'un princeps (je parle d'érythropoïétine parce que c'est là qu'on a le plus d'expérience) ou de changer de biosimilaire, ou de retourner au princeps quand on avait utilisé un biosimilaire, on fait quelque chose qui peut être relativement anodin du point de vue de l'efficacité pour le patient et de sa sécurité immédiate, mais on fait quelque chose d'extrêmement périlleux du point de vue du suivi des effets indésirables.

On a une expérience assez douloureuse de ce point de vue. Cette expérience, heureusement, n'est pas française. Malgré tout, il a fallu qu'on travaille avec : il a fallu, pour un biosimilaire de l'Eprex, éclaircir des cas d'érythroblastopénie également pour l'Eprex lui-même.

Nous étions confrontés à une expérience qui était celle de l'Asie du Sud-est où le marché pullule de biosimilaires et où les patients sont traités avec une injection avec un princeps, une injection avec le biosimilaire numéro 1, une injection avec le biosimilaire numéro 2, au gré de ce qui est disponible et de ce qui est le plus avantageux.

Le jour où votre patient fait une érythroblastopénie dans une ambiance de cafouillis pareil, à quel produit pensez-vous que vous pourrez rapporter cette érythroblastopénie ?

Je vous parle d'érythroblastopénie parce que c'est un cas particulier qu'on connaît bien, mais le problème important avec ces produits qui sont des produits biologiques - pas simplement biosimilaires - c'est éventuellement, par exemple, les problèmes d'immunogénicité qui risquent d'être extrêmement spécifiques non seulement d'un produit, mais aussi d'un lot. Donc, compliquer les choses en faisant du nomadisme d'un médicament à l'autre va énormément compliquer le recueil des effets indésirables et l'imputabilité des effets indésirables.

Je saisis l'occasion, parce qu'on en discute, pour souligner ce problème qui ne se pose pas nécessairement pour un patient donné, mais qui se pose pour notre pratique générale et pour la sécurité de tous les patients qui vont être traités ensuite ; ce qui est au moins aussi important à mon sens.

**M. PRUGNAUD** : Je remercie M. DEMOLIS pour cette intervention parce que c'est un point qui est extrêmement important. Je voudrais remettre les choses au point, à partir des discussions que j'ai eues avec mes collègues en France ou à l'étranger, sur la signification des mots et des termes.

« Substitution » est un terme mal compris, qui s'applique aux génériques substituables avec le pouvoir réglementaire pour le pharmacien de substituer un médicament princeps par son générique; c'est-à-dire quand il y a effectivement une inscription des génériques sur des listes très précises de substitution positive

La substitution n'est pas le bon terme pour parler des biosimilaires. Il faut parler d'interchangeabilité et donner une définition de l'interchangeabilité.

L'interchangeabilité est la possibilité de changer un médicament princeps par un médicament biosimilaire, par un acte thérapeutique. La substitution par le pharmacien ne s'applique aux biosimilaires. C'est extrêmement important parce que derrière cet acte de changement, il y a une analyse d'un dossier d'un patient, il y a une analyse d'un contexte d'un patient et il y a une analyse de ce qui peut être fait ou non en fonction du patient et en fonction du produit.

Il faut arrêter de parler de substitution pour, au moins, les biosimilaires et parler d'interchangeabilité. C'est le premier point sur lequel je voulais revenir.

Deuxième point, pour revenir à la première question qui avait été posée, je crois que les biosimilaires partent sur un concept de démonstration clinique de la biosimilarité. Il est évident qu'on ne cherche pas à redémontrer le bénéfice du médicament pour un patient. Cela a déjà été fait avec le produit princeps. On connaît ce bénéfice.

On va essayer de démontrer la biosimilarité avec un modèle de patient et un mécanisme d'action connu qui permettent justement de montrer qu'on a une efficacité comparable, puisque ce sont des études de comparabilité.

La méthodologie est extrêmement importante : elle ne peut être qu'une méthodologie d'équivalence. En définitive, le choix est très important. Il ne s'agit pas d'avoir des méthodologies en termes d'essais cliniques de non-infériorité. S'il y avait une différence entre le biosimilaire et le produit princeps, on ne pourrait pas le montrer avec des études de non infériorité.

D'ailleurs, il est assez intéressant d'écouter Christian SCHNEIDER au niveau de l'EMA. Il dit que si un biosimilaire montre une efficacité supérieure sur la biosimilarité, on peut se demander si ce produit est

vraiment biosimilaire. Ce n'est certainement pas un biosimilaire si on arrive à avoir des efficacités différentes.

On a parlé de similarité dans une des dernières présentations et de la différence entre biosimilarité et similarité. Il s'agit un point qui m'intéresse tout particulièrement.

Si vous prenez, par exemple, les derniers développements qui ont eu lieu dans la maladie de Gaucher, trois substances sont « sorties » ou « en voie de sortir » : l'imiglucérase, la vélaglucérase et la taliglucérase. Ces substances sont produites sur des systèmes totalement différents avec des glycosylations majeures complètement différentes.

Certes, sur le plan de l'efficacité enzymatique, on est parfaitement capable de montrer qu'il s'agit de la même activité enzymatique. On est aussi parfaitement capable de montrer que la capture par les macrophages est pratiquement la même avec ces trois produits. Par contre, on ne connaît pas du tout la tolérance à long terme pour les deux nouveaux produits.

La taliglucérase, actuellement en examen à l'EMA, est produite sur des cellules de carottes transgéniques et comporte des fucoses, des xyloses qui sont en des positions totalement différentes d'une glycosylation humaine. Je crois qu'il y a une grande question à se poser sur la tolérance à long terme. C'est un point extrêmement important et difficile.

Il y aura certainement des dépôts sur des produits biologiques comme les héparines de bas poids moléculaire. Il ne faut pas se tromper sur ces produits. Il ne faut pas dire qu'il n'y a pas de problèmes d'immunogénicité. Il y a des problèmes d'immunogénicité aussi avec les héparines de bas poids moléculaires.

Seulement, on n'est pas du tout dans le même ordre que pour les protéines. On est dans des immunogénicités qui sont des réactions rapides puisqu'on est avec les thrombopénies induites à l'héparine (TIH). Dans ce cas, effectivement, on a un délai d'obtention assez rapide et on va pouvoir peut-être suivre plus facilement ces effets secondaires. Il n'y a pas que l'activité telle qu'on la mesure entre rapport anti-Xa et rapport anti-IIa. Il va falloir aller beaucoup plus loin aussi. Que va-t-on demander pour réellement comparer ces produits ?

Je trouve que ce sont des points très compliqués.

Dernier point : je me demande s'il n'y a pas des recommandations à faire à partir de notre commission, et même à partir de l'EMA, sur le problème de la traçabilité. Cela a été évoqué. Il a été très difficile dans l'affaire de l'Epex, au départ, de savoir ce qu'avaient reçu les patients.

Mme CASADEVALL a eu le mérite d'être cet inspecteur qui a vraiment « débrouillé l'écheveau ». La dernière affaire citée est celle des érythropoïétines d'origine asiatique. Là aussi, l'EMA a enfin pris une mesure puisque le 16 novembre 2010, elle a dit qu'il était souhaitable que, lorsque l'on fait une prescription et un changement de produit avec un biosimilaire d'érythropoïétine, il y ait un enregistrement dans le dossier du patient du nom commercial du produit qui a été prescrit ou de la DCI, mais accompagnée du nom du producteur. C'est extrêmement important.

Quand je parle de traçabilité – c'est un message que j'essaie de faire passer à l'ensemble de mes collègues partout où je vais – ce n'est pas la traçabilité parce qu'on va avoir les biosimilaires. C'est la traçabilité parce qu'on va utiliser de plus en plus de produits de biotechnologie et que l'on a besoin de savoir quel est le produit exact que l'on a administré au patient. Ainsi, on aura besoin de savoir non seulement le nom commercial du produit, mais aussi le numéro de lot car cela a été signalé : on peut avoir quelques différences à partir du numéro de lot.

Or, à l'heure actuelle, la seule traçabilité véritablement opposable est la traçabilité des médicaments dérivés du sang. Malheureusement, il n'y a rien pour les produits de biotechnologie, pour ces produits aussi complexes et aussi difficiles à manier. Je pense qu'il faudra y arriver.

Certes, nous avons les moyens et l'industrie a les moyens de faciliter sur cet aspect de traçabilité, mais je crois qu'on a pu débrouiller certains problèmes. J'en ai discuté avec mes collègues allemands parce qu'ils suivent spontanément cette traçabilité. En France, il faut bien le dire, on ne le fait pas spontanément dans nos hôpitaux et cela est tout à fait regrettable.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Très brièvement, je vais revenir point par point.

Sur la similarité, je voudrais juste vous expliquer ce qu'est la similarité. C'est un concept réglementaire qui s'applique aux médicaments orphelins : si le comité des médicaments orphelins à Londres décide qu'un médicament obtient un statut d'*orphan drug*, si un autre obtient aussi ce statut d'*orphan drug* et que les deux s'avèrent biosimilaires, c'est le premier médicament qui arrivera sur le marché qui aura une exclusivité sur

l'indication. Le premier médicament arrivant sur le marché « grille » tous les autres développements. Il s'agit aussi d'un problème de développement, un problème d'argent.

Il existe aussi des guides spécifiques sur la similarité. Récemment, on a discuté de ces produits s'agissant des avis scientifiques au niveau des facteurs 8 retard. C'est très compliqué. Ce sera notamment discuté lors du prochain CHMP parce qu'on ne prend pas en compte la pharmacocinétique ni de nombreux autres paramètres. On prend exclusivement l'efficacité propre d'un produit et l'indication qui est demandée par ces produits.

Donc, si vous avez des produits qui ont même certaines différences en structure, mais qui ont une efficacité en mode d'action complètement comparable et une indication identique dans une maladie orpheline, ces produits sont considérés comme similaires. C'est aussi la différence avec la biosimilarité. Ce sont des astuces réglementaires qui m'échappent un peu.

En ce qui concerne l'héparine, au niveau du groupe « biosimilaire », il y a beaucoup de discussions sur la rédaction du guideline sur l'arrivée de ces nouveaux produits. Comme vous le signaliez tout à l'heure, la sécurité fait partie intégrante du développement de ces produits et on s'intéresse particulièrement à la possible immunogénicité de ces héparines.

Sur la traçabilité, l'agence a fait un travail énorme via la malheureuse histoire de l'Epex sur la traçabilité des produits. Si, enfin, il y a certains changements qui sont demandés par l'EMA au niveau européen, c'est en partie grâce à l'énergie qui a été déployée par la pharmacovigilance pour essayer de réguler un peu plus ces problèmes bien particuliers.

**M. PRUGNAUD** : Je m'excuse de ré-intervenir sur la traçabilité, mais, professionnellement, je pense que ça tombe sous le sens une traçabilité.

Cela dit, on sait très bien malheureusement en France que si on n'a pas réglementairement quelque chose qui s'impose, on n'obtiendra pas ce que l'on recherche. C'est triste à dire, mais c'est comme ça. Je pense qu'il faudra en arriver là sur cette traçabilité, car il y a quand même d'énormes risques qui sont pris derrière, même s'il ne s'agit parfois que de risques simplement potentiels. Le nomadisme est un problème difficile.

**M. VITTECOQ** : Ils peuvent se révéler.

**M. MARANINCHI** : D'abord je voudrais féliciter Alexandre pour son rapport qui, manifestement, a suscité beaucoup d'intérêt et qui illustre bien l'importance de notre travail et de votre travail.

Je voudrais vous faire une proposition : faire profiter de ces travaux le plus grand nombre et recommander à Alexandre qu'il publie au nom de l'AFSSAPS et du groupe un vrai rapport d'état des lieux. Il a tous les éléments sur la situation actuelle des biosimilaires, au moins la vertu de la connaissance et la pédagogie. Nous sommes des « happy few », mais les prescripteurs et distributeurs, voire les malades, sont quand même un peu plus dans la confusion ; on peut le comprendre.

Je voudrais qu'on insiste évidemment sur les extraordinaires bénéfiques qu'on offre parce qu'il n'est pas question non plus de jeter le domaine des biotechnologies qui correspond à des besoins thérapeutiques immenses. Avec le problème des connaissances, il est normal qu'on adapte la manière de les utiliser.

J'aime bien les rapports d'état des lieux et leur diffusion massive parce que cela donne une bonne pédagogie à l'ensemble des acteurs et je m'engagerai à l'aider à une très grande distribution nationale. On est un assez grand pays, mais c'est évidemment dans une perspective internationale qu'il marquerait une position.

Il a été dit aussi des choses très importantes qui sont les recommandations qui doivent en découler.

Il est toujours sage que les recommandations suivent un rapport. On peut charger Alexandre d'ouvrir en fin de rapport des pistes sur des recommandations qui sont de temps en temps réglementaires pour les producteurs (cela consiste à redire ce qui se fait à l'EMA) et des recommandations pour les utilisateurs. Si elles doivent déboucher sur un bon usage opposable (imposer la traçabilité), cela pourra découler.

Alexandre nous fera toute la liste des recommandations. C'est un sujet qui est complexe puisque ça touche de nombreuses maladies et de nombreux produits à l'intérieur de classes. C'est bien parce que c'est un sujet du futur qu'il faut s'y engager très fort.

On va avoir maintenant l'exemple d'un débat autour d'un cas concret sur un biosimilaire.

J'ai une question vraiment naïve (je suis récent dans le milieu) : est-ce qu'il y a beaucoup d'industries françaises qui sont à l'avant-garde dans la production de biosimilaires ? Où sont-elles ?

**Evaluateur de l'AFSSAPS** : Je crois savoir que les principaux sont israéliens avec Teva, allemands et suisses avec Sandoz.

**M. MARANINCHI** : Excusez-moi, ma question portait sur la France.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Pour l'instant, en France, Sanofi ne s'est pas encore lancé dedans.

**M. MARANINCHI** : Ce n'était pas un scoop que la France avait manqué le passage aux biotechnologies au début des années 80, mais ça va loin puisque même en capacité de production... Heureusement, on garde un bon capital scientifique puisque grâce à vous et grâce à des collègues du monde académique comme Mme CASADEVALL, on continue à affiner ces perspectives. Je ne sais pas si c'est un terrain qu'on pourra rattraper. Il n'y a pas de honte à utiliser les biens produits par d'autres pays ; il y a une libre circulation des produits.

Par contre, continuons à creuser notre expertise sur la manière de les analyser et de les utiliser. Continuons à stimuler notre pays comme terrain d'innovation pour créer des entreprises performantes.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je voulais aussi remercier Mme CASADEVALL parce qu'elle a toujours été présente et nous a expliqué beaucoup de choses.

Je voudrais dire aussi que (on n'en parle peut-être pas assez) l'évaluation de ces produits a été faite en interne. On a essayé d'éviter le maximum de conflits d'intérêts. En général en ce qui concerne les érythropoïétines et les facteurs de croissance, on a une habitude et on commence à avoir une expertise propre. Cela nous permet de gagner du temps, d'être indépendants. Tous ces produits ont été évalués et continuent d'être évalués en interne à l'AFSSAPS. C'est bien évidemment discuté en groupe de travail, mais l'évaluation propre est toujours réalisée ici.

**M. MARANINCHI** : Nous mettrons à l'honneur votre rapport et on lui assurera la diffusion massive qu'il mérite.

Nous avons une collègue de notre agence sanitaire qui utilise des produits à des visées peut-être pas thérapeutiques, mais à des visées de dons.

**Mme FAUCHER** : Merci de votre invitation. Je suis médecin référent greffe de moelle et thérapie cellulaire à l'Agence de la biomédecine. Mon expérience professionnelle est celle d'un médecin hématologue (greffeur) et donc de l'utilisation du G-CSF chez les donneurs sains pour le don de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre des greffes apparentées et non apparentées.

Je voudrais commencer par quelques chiffres pour vous donner une idée de l'activité de greffes allogéniques en France et de l'activité de dons de ces cellules souches hématopoïétiques en France.

Comme vous le voyez, l'évolution majeure de ces dernières années est l'augmentation très régulière et très importante des greffes non apparentées et la stabilisation des greffes apparentées qui sont figurées en bleu sur ce schéma.

La diapositive suivante est divisée en deux tableaux : en haut les greffes apparentées et en bas les greffes non apparentées, toujours en France et toujours des données extraites du rapport annuel de l'Agence de la biomédecine. Ce schéma est destiné à vous montrer l'évolution de la source de cellules pour ces greffes.

Je voulais souligner, particulièrement dans ces deux schémas, l'évolution très importante des cellules souches du sang périphérique qui sont recueillies chez le donneur après stimulation par G-CSF depuis plusieurs années, que ce soit dans le cadre des greffes familiales ou des greffes non apparentées. La greffe de moelle s'est stabilisée depuis quelques années et à priori, les chiffres sont à peu près fixes depuis quatre ou cinq ans.

Vous voyez ici que le chiffre le plus récent est de 1 600 greffes allogéniques en France en 2010. Dans le cadre intrafamilial, environ 400 patients ont reçu une greffe avec des cellules souches du sang périphérique. Dans le cadre non apparenté, environ 500 patients ont reçu une greffe avec des cellules souches du sang périphérique provenant de donneurs non apparentés, qu'ils soient français ou internationaux bien sûr puisque c'est la solidarité internationale qui nous permet de trouver des donneurs pour nos patients.

Ici, sont présentés les chiffres du Registre France greffes de moelle à l'Agence de la biomédecine, qui vous montrent l'évolution de la source de cellules pour les greffes non apparentées, et notamment le fait qu'effectivement en 2010, une majorité de patients ont reçu des greffes de cellules souches du sang périphérique. Ici encore, les donneurs sont stimulés par du G-CSF.

Ces chiffres vous montrent que l'activité de greffe allogénique reste une activité extrêmement réduite en nombre de patients et donc en nombre de donneurs, mais que la tendance est à l'augmentation régulière et continue sans aucun palier de l'utilisation des cellules souches du sang périphérique ; alors que la moelle osseuse reste stable dans les indications particulières, notamment chez l'enfant.

En effet, là encore dans le cadre des greffes non apparentées, vous avez sur la gauche du tableau les greffes pédiatriques pour les patients âgés de moins de 18 ans, qui montrent bien évidemment leur faible nombre par rapport aux greffes d'adultes et une certaine stabilité entre la répartition des sources de cellules (moelle osseuse, cellules du sang périphérique, bien qu'elles soient en augmentation, et sang placentaire).

Par contre chez l'adulte, la progression est une illustration parfaite de ce que je vous disais : la greffe de cellules souches du sang périphérique a pris largement le pas depuis de nombreuses années sur la greffe de moelle ; donc de plus en plus de donneurs recevant du G-CSF pour donner leurs cellules souches.

Cette diapositive est toujours issue des données du RFGM et vous montre le nombre cumulatif de donneurs français qui depuis plus de 10 ans maintenant sont stimulés pour donner leurs cellules souches du sang périphérique. Ce nombre cumulatif est aux alentours de 800. Là encore, les chiffres sont faibles, mais sont réels et surtout ne montrent aucune tendance à la stabilisation.

La raison de l'augmentation du nombre total de greffes allogéniques, c'est l'apparition de différentes sources cellulaires qui nous permettent de trouver des donneurs pour nos patients et aussi la modification des techniques de greffes avec l'introduction depuis une dizaine d'années de ce qu'on appelle les « conditionnements non myéloablatifs ». Ceci nous a permis d'élargir la greffe allogénique aux patients avec des pathologies très variées (sortir un peu du cadre de la leucémie) et surtout à des patients beaucoup plus âgés puisque la majorité des patients que nous traitons est au-delà de l'âge de 55 ans. Il y a une vingtaine d'années, l'âge moyen des patients était aux alentours de 30-35 ans.

Cette diapositive vous montre qu'on observe exactement la même tendance dans le monde. La World Marrow Donor Association (WMDA, la société savante qui s'intéresse aux greffes de moelle) a présenté au mois d'avril 2011, pendant le congrès de l'EBMT, l'activité sur les dernières années. Là encore, vous voyez que les dons de cellules sont en progression constante dans le cadre des dons de cellules souches du sang périphérique. Le schéma parle de lui-même : il n'y a pas de commentaire particulier à faire dans ce domaine.

Nous, les greffeurs, avons une histoire avec le G-CSF. C'est cette brève histoire que j'ai résumée sur les deux diapositives suivantes.

Lors de la découverte du G-CSF dans les années 80, les patients ont d'abord utilisé les deux molécules, le filgrastim et le lenograstim, l'une non glycosylée et l'autre glycosylée, qui avaient été initialement assimilées à des biosimilaires (d'après une présentation faite par John GOLDMAN lors d'un congrès de l'EBMT à une session commune de l'EBMT et de la WMDA en 2007, notamment sur une séance particulièrement dédiée à l'utilisation du G-CSF chez les donneurs sains).

A la fin des années 80, on montre l'efficacité chez les patients : la leucocytose, puis rapidement la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique qui permet de les recueillir par cytophérèse. Depuis cette date, on peut dire que dans le cadre des autogreffes (chimiothérapies intensives suivies de réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues), cette source de cellules est quasi exclusivement utilisée pour les patients du fait d'une reconstruction hématopoïétique plus rapide après la chimiothérapie intensive, par comparaison avec la moelle osseuse qui était initialement utilisée.

Vers les années 90, on a commencé à utiliser le G-CSF chez les donneurs sains pour recueillir les cellules souches hématopoïétiques par cytophérèse, donc dans le cadre des greffes allogéniques. Très rapidement, on a su quels étaient les effets secondaires immédiats du G-CSF chez les donneurs sains. Cela a provoqué des douleurs osseuses. On a eu la surprise de voir apparaître les premiers « case reports » concernant une rupture splénique, en raison de l'hyperleucocytose (4 cas) et de complications vasculaires. A l'époque, il y a eu au moins un accident vasculaire cérébral recensé. On a su très rapidement que l'hyperleucocytose induite, puisque les donneurs sains répondent généralement très bien et très vite au G-CSF, n'est pas dénuée de complications dans l'immédiat chez le donneur ; complications qui sont par contre parfaitement réversibles en quelques jours à l'arrêt du médicament.

Vers la fin des années 90, on a commencé de manière extrêmement prudente à utiliser ces molécules (l'une puis l'autre) chez les donneurs non apparentés et notamment dans les registres de donneurs qui sont plus fournis, notamment le registre allemand ou le LMDP. Les effets secondaires immédiats sont liés à l'hyperleucocytose et à la très bonne réponse des donneurs dans ce domaine.

Les années suivantes, dès qu'on a commencé à avoir un petit plus de recul (un peu plus de cas), deux publications, que je vous montre sur les deux diapos suivantes, sont parues. La question soulevée est celle de l'apparition d'éventuelles hémopathies malignes chez les donneurs sains qui auraient reçu une brève stimulation par G-CSF puisqu'en effet un donneur qui reçoit du G-CSF ne le reçoit pas pour des mois comme dans le cadre des neutropénies cycliques ou des neutropénies congénitales, mais le reçoit pour quelques jours (5 à 7 jours) une fois dans sa vie ou éventuellement une deuxième fois en cas de second

don ; ce qui reste très rare. Ces publications font état d'anomalies chromosomiques qui pourraient éventuellement évoquer la possibilité de développement d'hémopathies malignes et notamment le cas de deux donneurs qui ont développé, quatre et cinq ans après le don, une leucémie aiguë.

Il a été évoqué également, y compris chez les donneurs sains, la responsabilité du G-CSF dans le développement de clones avec monosomie 7, dont le lien avec un état pré-leucémique ou des mutations pré-leucémiques reste pour l'instant à démontrer. Cette publication indique qu'il n'y a pas d'entraînement d'apparition de clones avec monosomie 7, mais une stimulation de clones préexistants chez une personne qui pourrait en avoir de manière non détectable au moment de l'utilisation du G-CSF.

Ces publications, par contre, ont bien évidemment suscité une très importante agitation dans ce petit domaine de l'utilisation du G-CSF sur les donneurs sains. La WMDA, entre autres, et l'EBMT se sont saisis de ce sujet et ont considéré avec d'autres experts qu'il n'y avait pas de lien prouvé de manière suffisamment claire entre l'apparition d'hémopathies et de cancers d'instabilité chromosomique (comme c'était le cas dans l'autre publication) pour arrêter l'utilisation du G-CSF chez les donneurs ; au contraire, puisqu'il existait des rapports chez les donneurs sains qui montraient une innocuité sur le recul qu'on pouvait avoir.

Là encore, le recul sur de nombreuses années est fortement nécessaire. Cette étude du recul sur l'utilisation du G-CSF sur les donneurs est encore en cours. Le G-CSF est toujours le même : celui qu'on a à notre disposition depuis toutes ces années.

Pour terminer cette analyse extrêmement rapide de la littérature sur le sujet, ce que j'ai pu trouver de plus récent et de plus consensuel sur le sujet est notamment cette publication qui concerne l'utilisation des facteurs de croissance chez les donneurs. Il s'agit d'une conférence de 2008 publiée dans Transfusion, qui est organisée par les sociétés que je vous ai citées plusieurs fois depuis le début.

Cette conférence a repris les effets secondaires reconnus et fréquents dont je parlais tout à l'heure (notamment certaines modifications biologiques tout à fait transitoires), mais aussi une liste des effets secondaires très rares (inférieurs à 1 %, même inférieurs à 0,5 %) qui ont pu être décrits à la faveur de « case reports » au fil des années, environ une quinzaine d'années de recul. La liste est assez longue. Je ne suis même pas sûre d'avoir été exhaustive (je pense qu'une thyroïdite auto-immune a été décrite) : pneumopathie aiguë, vascularite, convulsions, ischémie myocardique, purpura thrombopénique idiopathique, kératite/uvéïte, fluides capillaires, infiltrats pulmonaires, goutte.

Un « case report » a particulièrement attiré l'attention des sociétés savantes dans le domaine. Il s'agit de celui d'un patient ayant présenté une anaphylaxie à la première injection du facteur de croissance ; ce qui a conduit à mettre en place un certain nombre de recommandations, notamment de la WMDA, concernant la première administration du G-CSF par un professionnel de santé entraîné à utiliser les médicaments nécessaires en cas de chocs anaphylactiques.

Les anomalies chromosomiques et la monosomie 7, comme elles ont été citées dans les articles que je vous ai montrés tout à l'heure, restent sujettes à question et ne pourront être très probablement résolues que lorsque les études sur du très long terme seront disponibles. Elles ne le sont pas encore.

Les effets à long terme ont été adressés actuellement dans des études qui sont en cours puisqu'il a été dit au fil de ces rapports que pour montrer une progression d'un facteur 10 dans l'incidence de leucémie aiguë, il faudrait suivre plus de 2 000 donneurs pendant plus de 10 ans et que pour détecter une incidence de leucémie aiguë encore inférieure, il faudrait probablement suivre plus de 50 000 donneurs sur cinq ans au moins, chacun ; chose qui ne semble pas vraisemblable à l'heure actuelle. Donc, les groupes que je vous ai cités, WMDA, l'EBMT et le LMDP sont en train, à l'heure actuelle, de mener des études de surveillance à long terme des donneurs, avec des groupes contrôles qui sont des donneurs de moelle moins nombreux qu'auparavant. A l'heure actuelle, ces études sont encore ouvertes.

La dernière étude, en termes de chronologie, qui rassemble le plus de données sur des donneurs sains ayant reçu du G-CSF dans le cadre de greffes non apparentées est celle de la WMDA publiée dans Blood en 2009. Il s'agit de 2 408 donneurs âgés entre 18 et 60 ans qui ont reçu du G-CSF dans le cadre de dons non apparentés et qui sont suivis pour une médiane d'environ quatre ans après le don.

Deux choses ont été rapportées dans cette étude : les effets vraiment graves à court terme qui sont listés, sur lesquels il n'y a pas vraiment lieu de revenir, et surtout les cancers dans les suites.

La conclusion de cette étude est assez claire et rassurante. Il n'y a, dans cette cohorte de patients, aucune hémopathie maligne et notamment aucune leucémie aiguë qui ait été rapportée. 25 cancers non hématologiques ont été rapportés, ainsi qu'un cas de LLC.

Dans cette étude prospective, il a été fait une comparaison avec l'incidence de ces cancers par rapport à la base SER qui est une base sur la population générale et qui ne montre aucune différence particulière entre

cette cohorte de donneurs et la population générale qui se trouve dans cette base. Ces choses sont, à l'heure actuelle, des éléments tout à fait rassurants en ce qui concerne l'utilisation du G-CSF chez les donneurs sains au vu de cette étude.

Pour passer au domaine des biosimilaires dans lequel je n'ai strictement aucune compétence, j'ai recherché ce que nous avons de disponible dans le cadre des guidelines internationaux.

C'est, d'une part, une position de l'EBMT en 2008 qui, par une lettre circulaire, a informé les centres qu'elle ne recommandait pas l'utilisation de biosimilaires du G-CSF pour les donneurs sains. Cette position de l'EBMT a été confortée au dernier congrès du mois d'avril 2011. Elle était soutenue par la WMDA.

Nous avons également une étude assez complète de la WMDA qui a été faite sur les données actuelles concernant les donneurs sains qui ont pu recevoir des biosimilaires du G-CSF et qui émet cette recommandation de ne pas utiliser des biosimilaires du G-CSF pour les donneurs sains, bien évidemment sauf si le donneur est inclus dans une étude prospective qui adresse la sécurité d'utilisation chez le donneur sain, avec tout ce qui concerne le consentement du donneur et du patient dans ce domaine.

L'analyse de la WMDA, pour revenir sur ce qui est expliqué dans ce « position paper », est que justement des études sont en cours sur le suivi à long et très long terme des donneurs post G-CSF. Les résultats ne sont pas encore disponibles. Seront-ils extrapolables aux biosimilaires ? La question est posée, mais il n'y a pas de réponse dans le « papier ». Les données concernant la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique sont extrapolées. Or, il se trouve que la mobilisation chez les donneurs, c'est l'alpha et l'oméga de ce que l'on recherche pour fabriquer un greffon pour nos patients. Il s'agit donc de données extrapolées qu'on a pu avoir chez les donneurs sains. Reste la vaste question d'immunogénicité, mais qui n'est absolument pas spécifique aux biosimilaires.

En conclusion et après cette analyse vraiment très rapide qui fait un peu d'historique, on peut, à l'heure où nous parlons, parler d'innocuité chez le donneur sain avec un recul d'environ 15 ans, y compris sur des données prospectives. Le très long terme est encore en cours.

Au vu des données et des recommandations internationales disponibles, il est préconisé la prudence dans l'utilisation des biosimilaires de G-CSF et surtout la probable nécessité d'une étude prospective. Encore une fois, les données à très long terme sur la molécule princeps sont en attente à ce jour.

**M. VITTECOQ** : Merci beaucoup. Je me félicite de votre exposé parce que c'est intéressant d'avoir l'Agence de biomédecine et l'AFSSAPS côte à côte tant dans les recommandations que dans le suivi de tolérance.

Qu'est-ce qu'il faut percevoir de ce que vous avez dit ? En termes de pharmacovigilance, on a été bon ou pas bon ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je rejoins un petit peu ce qu'a dit Mme FAUCHER, à savoir qu'on a en charge dans la biovigilance des incidents et des effets indésirables liés aux produits biologiques issus du corps humain. Cela comprend évidemment les cellules souches hématopoïétiques et les activités qui encadrent ces produits, donc le don et notamment le don chez le donneur volontaire.

On se trouve de toute façon confronté au faible effectif (moins de 800 donneurs en 10 ans), même si les effets indésirables pourraient être non négligeables. Les effets indésirables graves sont par contre relativement rares et nous n'avons eu qu'une seule déclaration concernant une colique néphrétique post-mobilisation chez un donneur sain.

Dans tous les cas, nous communiquons avec nos collègues de la pharmacovigilance pour leur transmettre systématiquement toutes ces déclarations, dès lors que l'on impute la possibilité que l'évènement soit relié à la prise de G-CSF.

Nous n'avons rien sur les biosimilaires dans la base de biovigilance actuelle.

**M. DEMOLIS** : Je me permets d'intervenir sur les recommandations émises par les sociétés savantes. Ces recommandations ont une portée mondiale même si l'une de ces sociétés savantes est européenne.

Je voudrais déjà souligner que le contexte des biosimilaires n'est pas le même partout dans le monde. C'est-à-dire que les obstacles qui sont dressés devant une compagnie qui veut développer un biosimilaire en Europe sont probablement beaucoup plus importants que ceux qui sont dressés dans d'autres parties du monde et notamment les pays émergents.

Une recommandation faite dans un contexte mondial est-elle absolument de la même portée partout, sans tenir compte des standards d'autorisation de mise sur le marché ? C'est une première question que je me pose.

La deuxième question que je me pose est que ces recommandations sont basées sur quelque chose qui paraît être du bon sens. On a de l'expérience sur des G-CSF princeps. On a moins d'expérience sur les G-CSF biosimilaires. Dit comme cela : ça paraissait convaincant. Ceci dit, l'expérience qu'on a sur les princeps est extrêmement limitée et l'argument qui consiste à dire que se servir d'un vieux médicament éprouvé est toujours plus prudent que se servir d'un médicament tout neuf, en l'occurrence, me rassure assez peu.

La dernière chose que je voudrais demander – n'y voyez pas des commentaires négatifs sur ces recommandations, mais simplement des questionnements – est-ce qu'on s'est penché sur les éventuels conflits d'intérêts entre les sociétés savantes et les laboratoires pharmaceutiques ? En d'autres termes, est-ce qu'on est bien certain que les sociétés qui ont émis ces recommandations ne sont pas largement subventionnées par des laboratoires qui commercialisent des princeps ?

**Mme FAUCHER** : Je ne suis pas sûre que cette question soit de ma compétence.

**M. PRUGNAUD** : Il y a quand même une chose qui m'a surpris : on a donné l'autorisation à un des G-CSF en biosimilaire avec l'extension totale des indications simplement à partir de données cliniques qui auraient été obtenues dans des cas extrêmement précis qui étaient la plupart du temps une neutropénie fébrile chez les patients cancéreux.

On donne une extension chez les volontaires sains. Certes, on peut se dire qu'il y a eu peut-être une administration chez ces volontaires sains pour des études de pharmacocinétique. Cependant, on voit bien que dans ces études de pharmacocinétique, on n'aura aucune donnée sur le long terme, ni sur la sécurité qui doit être apportée aussi. Ce n'est pas l'objet de ces études.

Les textes sur les biosimilaires sont quand même assez précis. Ils disent qu'on peut avoir une extension des indications d'AMM pour un produit si on a le même mécanisme d'action en jeu. Est-ce que le mécanisme d'actions en jeu est le même dans toutes les indications qui relèvent de ces produits ? C'est un point qui est important parce qu'effectivement dans ce cas, on peut regarder les essais autrement.

Est-ce que les populations qui ont été soumises aux produits biosimilaires sont des populations qui sont dans un modèle de développement du biosimilaire représentatif d'un modèle de patients sains ? C'est un autre problème qui se pose.

Si j'ai bien lu l'une des études qui étaient sorties sur un des biosimilaires, la méthodologie qui avait été employée dans l'étude de comparaison était une méthodologie de non-infériorité et non une méthodologie d'équivalence.

Pourquoi y a-t-il de telles différences dans l'évaluation pour un biosimilaire ?

Le problème est qu'on se trouve confronté, par exemple en milieu hospitalier, à des choix, à des utilisations et à des possibilités de traiter des patients et des volontaires sains.

Je suis dans un centre où, effectivement, nous avons de la collecte de cellules souches périphériques, où se pose le problème du choix, peut-être unique, d'un G-CSF. Je n'ai aucun état d'âme s'il a obtenu son AMM pour traiter des patients en primo-prescription et si on se trouve effectivement dans le cas d'une administration unique. On ne se trouve pas devant un problème d'interchangeabilité. C'est totalement différent. La seule question qui se poserait serait pour des patients qui présenteraient des problèmes à long terme et qui seraient traités en chronique ; c'est extrêmement rare. Il y a très peu de patients traités par ces produits.

A l'heure actuelle, la mise sur le marché des biosimilaires de G-CSF est un peu polémique dans l'utilisation de ces produits parce qu'on a l'impression que les guidelines qui avaient été édictés pour leur développement n'ont pas été complètement suivis ou du moins pas suffisamment expliqués par l'EMA pour que l'on comprenne comment les AMM ont été données.

**M. MARANINCHI** : Il y a de grands spécialistes ici. Je voudrais simplement dire que j'ai mis ce sujet à l'ordre du jour après la présentation sur les biosimilaires parce qu'il valait mieux savoir de quoi on parlait, car la directrice générale de l'ABM a été saisie sur ce sujet par une communauté. Les pharmaciens sont en train de prendre des décisions. Il était légitime que nous nous posions la question parce qu'elle est quand même plus de notre ressort.

Je voudrais rappeler qu'il s'agit aussi d'exposer des personnes saines à des facteurs de croissance hématopoïétiques utilisés à des doses supra-pharmacologiques. On constate, puisque nos collègues l'ont mentionné, que notre système de pharmacovigilance n'a rien repéré.

Donnons un peu de notoriété pour que d'éventuels effets secondaires puissent être repérés. Il s'agit juste d'un constat par rapport à l'utilisation de produits donnés à des doses supra-pharmacologiques à des donneurs sains ; nous avons un devoir de vigilance quand même particulier.

Que les sociétés mondiales de greffes s'en préoccupent, c'est bien, mais je pense aussi que les agences réglementaires peuvent s'en préoccuper parce que c'est une indication qui est assez particulière ; d'autant plus qu'il s'agit maintenant aussi de donneurs extrafamiliaux, donc cela pose des problèmes éthiques, voire de responsabilité, qui ne sont pas négligeables.

Nous ne donnerons pas d'avis bien évidemment puisque nous ne faisons qu'examiner les produits, mais je serai amené, avec la directrice générale de l'ABM, à faire des recommandations.

Je ne vais pas insister sur la présentation de M. DEMOLIS. Il est évident que les sociétés savantes sont des sociétés savantes. Les recommandations leur appartiennent et n'ont aucune valeur réglementaire d'autant plus qu'elles peuvent être soumises à des conflits d'intérêts divers venant de firmes ou de mouvements de pensées. Elles agissent pour l'ensemble du monde. On a mentionné tout à l'heure qu'il y a quand même une grande diversité.

Nous aurons plutôt, dans le cadre qui est le nôtre – parce qu'il n'y a pas, dans tous les pays, d'agences de biomédecine et des règles pour protéger les donneurs – à examiner ce sujet et à faire des recommandations.

Mon propos est simplement de stimuler l'attention de la communauté de la pharmacologie pour que l'on prête une attention particulière à ce sujet notamment concernant les personnes saines. M. LECHAT veut lancer une initiative à ce sujet.

**M. LECHAT :** Nous allons lancer une opération de vérification dans la base de pharmacovigilance sur ce qu'on a avec la biovigilance et la pharmacovigilance et interroger les industriels d'une manière extensive pour connaître exactement la situation mondiale des effets indésirables rapportés chez les donneurs, pour compléter le sujet et permettre d'établir de bonnes recommandations.

**M. MARANINCHI :** Là aussi, le sujet est de faire des recommandations de bonnes pratiques. Mme FAUCHER l'a mentionné à plusieurs reprises. Il est recommandé d'arrêter le G-CSF avant qu'il n'y ait une rupture de rate.

**M. VITTECOQ :** Il y a un certain consensus là-dessus.

**M. ROUVEIX :** Deux points extrêmement brefs.

Le premier reprend le rôle des comités de sages et des sociétés savantes. J'ai bien compris qu'ils ne recommandaient pas la substitution, mais on sait que les patients qui rentrent dans ce type de traitement sont captifs, quelle que soit d'ailleurs la molécule.

En revanche, est-ce qu'ils laissent la porte ouverte, pour les nouveaux patients, à l'utilisation de biosimilaires ? C'est capital, c'est le problème. Si on ferme la porte à ces biosimilaires, ils n'auront jamais de marché. C'est ma première remarque.

La deuxième remarque : j'étais intéressé par votre présentation sur les effets indésirables de ces produits, mais j'ai noté qu'il n'y avait pas du tout les effets indésirables classiques des hyperleucocytoses, que ce soit par exemple les hyperuricémies ou les problèmes de leucostase ou de thrombose qui sont un peu la monnaie courante des hyperleucocytoses.

Vous recherchez directement les problèmes majeurs. Ne voit-on pas les effets indésirables classiques des hyperleucocytoses ?

**Mme FAUCHER :** Si, l' **hypersplénisme**, la rupture de rate.

**M. ROUVEIX :** Oui, mais la rupture de rate, on sait déjà.

**Mme FAUCHER :** Des crises de goutte ont été décrites. Des thromboses, il y en a eu.

Le problème est que j'ai volontairement mis de côté tout ce qui interférait avec la procédure de cytophérèse (la pose d'un cathéter, les variations tensionnelles) parce que c'est intriqué avec l'administration du G-CSF. J'ai essayé de séparer ce qui était vraiment imputé au G-CSF de ce qui était vraiment imputé au G-CSF + cytophérèse ; ce qui n'était déjà pas tellement facile à faire.

D'après moi, un certain nombre d'entre eux sont des effets secondaires liés à l'hyperleucocytose. Par contre, les pneumopathies aiguës, les infiltrats pulmonaires sont effectivement un peu moins fréquents. De même pour les kératites et uvéites et toutes les maladies auto-immunes. Donc, oui, c'est un peu différent effectivement.

**M. ROUVEIX** : Pour la première question, est-ce qu'on a le choix ?

**Mme FAUCHER** : Les recommandations ne sont faites que pour les donneurs. Ces recommandations de la WMDA ne parlent absolument pas des patients, des malades ou de ceux qui sont greffés.

**M. ROUVEIX** : Pour les donneurs, il faut toujours utiliser les principes ?

**Mme FAUCHER** : Ce qui est écrit dans le résumé de la recommandation, c'est de ne pas utiliser de biosimilaire sauf si le donneur est inclus dans une étude prospective destinée à étudier la sécurité à long terme de l'utilisation ; c'est-à-dire exactement l'équivalent des études qui sont déjà en cours avec la molécule principes en fait.

**M. BAUMELOU** : En tant que néphrologue, j'ai trouvé très intéressant dans cette discussion que cela me rappelle le travail sur l'incertitude dans le don d'organes en néphrologie. Je vous rappelle qu'il y a une quinzaine d'années, il y avait toute une discussion sur les effets d'hyperfiltration sur le rein restant chez le donneur de rein.

Ce qui me frappe également est que le nombre de patients est assez similaire puisque vous êtes actuellement à environ 1 000 greffes annuelles par stimulation. Nous étions à peu près dans les mêmes niveaux en termes de demandes. Donc, il y a peut-être une leçon à tirer au point de vue suivi. Je crois que le problème a été réglé sur le don de rein. Il y a peut-être, en termes de suivi, une espèce de similarité à rechercher.

**M. DETILLEUX** : Ce qui est un peu préoccupant, ce n'est pas du tout les effets secondaires même rares, à court terme dont certains sont sans gravité en fait, surtout qu'il s'agit de donneurs sains.

Ce qui est préoccupant c'est l'effet à long terme et les incertitudes qui peuvent concerner la survenue de leucémie aiguë myéloblastique qui n'a plus de spécificité et qui peut survenir de nombreuses années après. On se pose la question d'une élévation, même modeste.

Je me préoccupe de savoir si tous les patients, particulièrement les donneurs sains – M. MARANINCHI l'a souligné, c'est un cas de figure très particulier des dons d'organes – devraient faire partie d'une cohorte de suivi, quel que soit le produit employé.

Comment peut-on faire une différence selon qu'on a le principe ou un autre ? Comment peut-on faire des recommandations qui devraient s'appliquer aussi aux similaires et pas simplement aux principes ?

Tous les patients devraient être suivis dans la même cohorte absolument sans distinction. Je m'inquiète que ce ne soit pas le cas.

**Mme FAUCHER** : C'est ce qui est recommandé dans la directive européenne.

**M. DETILLEUX** : Appliquons là d'urgence.

**Mme FAUCHER** : Tout à fait.

**M. VITTECOQ** : On va peut-être arrêter le débat. En tout cas, si jamais le directeur général souhaite qu'on revoie des points plus précis, bien entendu, on est totalement prêts à faire avancer ces débats.

**M. MARANINCHI** : Nous soumettrons une recommandation qui sera faite avec l'ABM sur ce sujet et on va lancer une requête importante auprès des firmes et peut-être l'EMA pourra contribuer.

C'est un sujet qui est un peu marginal, au moment où certains collègues ont à faire des choix. Je voudrais quand même rappeler que sur le plan du marché, ces produits sont disponibles en officine (et non en réserve hospitalière) et que le marché des donneurs est précieux sur sa valeur humaine. Cependant, c'est un marché financier qui n'a rien à voir avec le marché chez les receveurs.

**Mme BONGRAND** : Ils ne sont pas substituables pour l'instant. Je me permets de ré-insister sur l'importance, le plus vite possible, de tracer ces produits, afin qu'on ne refasse pas ce qui s'est passé avec l'affaire du sang contaminé. Je pense de toute façon qu'à l'avenir – je ne sais pas dans combien d'années ou de décennies – on tracera tous les médicaments, cela semble évident, mais pour ces médicaments, , c'est urgent.

**M. VITTECOQ** : En tout cas, je me félicite de ce resserrement entre l'Agence de biomédecine et de l'AFSSAPS qui va largement au-delà des biosimilaires.

J'ai des préoccupations sur l'utilisation de nouveaux médicaments dans ces populations des greffés ; il y a parfois des choses qu'on ignore complètement tant sur le bénéfice que le risque.

A titre d'exemple, je suis inquiet sur l'utilisation des nouvelles anti-protéases anti-hépatite C chez les greffés du foie, pour lesquelles, en dépit des efforts de l'agence, les essais thérapeutiques ne font que commencer maintenant. Il y a un usage déjà, non pas hors AMM, mais hors ATU.

Finalement, c'est une espèce de pharmacovigilance assez spécifique de la transplantation. Le milieu de la transplantation est une niche, les personnes sont dans leur microcosme, ils se partagent les informations, mais ces infos ne diffusent pas tellement.

Je me réjouis aussi de l'initiative du directeur général qui est de participer à l'aura scientifique de l'agence. Si ces données intéressantes peuvent être largement diffusées...

#### ▪ **Médicaments Oncologie et Hématologie**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Au vu de l'horaire et de l'absence de difficulté particulière pour les quatre dossiers qui sont prévus à l'ordre du jour, je propose d'aller rapidement et répondre éventuellement à vos questions.

##### – **Belustine**

**Mme SCHECK-BINE** : Concernant Belustine, il s'agit d'une réponse à un avis défavorable et à une mesure d'instruction donnée à la firme : maintien d'un avis défavorable sur l'interaction avec la théophylline et mise à jour des rubriques 4.5, 4.6, 5.3 et 4.8 après fourniture par la firme des données qui montrent au niveau préclinique une génotoxicité et un effet sur la reprotoxicité.

Cela ne va pas poser de problème particulier.

##### – **Megace**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Excusez-moi. Pour le dossier Megace, M. WARNET et M. JACQUOT sont déjà sortis, mais il faudrait aussi que M. CLAUDE sorte s'il vous plaît.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Au niveau de Megace, analogue de la progestérone, les principales modifications sont une mise à jour de la rubrique 4.8 « effets indésirables » avec l'ajout d'effets indésirables qui sont connus pour d'autres produits de ce type dans d'autres indications non-cancérologiques.

Cela ne devrait pas poser de problème particulier non plus.

**M. VITTECOQ** : Je me pose une question. Il est marqué : « il est également prescrit comme stimulant et appliqué à des doses parfois supérieures à 160mg dans d'autres types de cancer ou sida ». Je me souviens de combats épiques avec le laboratoire : on n'a pas donné l'AMM dans le domaine du sida. Je ne crois pas qu'il y ait une indication dans le domaine du sida. Donc, c'est un usage qui est un peu hors AMM. Quand je vois « des doses supérieures », je m'interroge beaucoup sur la situation du Megace à l'heure actuelle ? Comment il est utilisé ? Par qui ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le Megace, en France, a juste cette indication : cancer de la prostate.

Simplement, dans le dossier de la firme et du CRPV, il est effectivement noté qu'il est prescrit dans d'autres pays à des doses supérieures dans d'autres types de cancers.

**M. VITTECOQ** : On connaît l'usage hors AMM qu'il y a en France ou pas ? C'est un débat qui, à l'heure actuelle, est assez récurrent dans les Assises du Médicament. Est-ce que l'on connaît le marché du Megace à l'heure actuelle ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Malheureusement, je ne peux pas venir en aide à Florence Je crois que, pour l'instant, l'utilisation hors AMM n'est pas vraiment connue en France.

**M. VITTECOQ** : Ce n'est pas pour embêter le monde. Bien entendu, on accepte ces modifications de RCP qui sont, à mon avis, assez vénielles, mais j'interpelle un peu sur l'utilisation du Megace. Est-ce que c'est clair ? En fait, il suffit tout simplement de regarder les chiffres de vente pour savoir à peu près quand c'est prescrit.

##### – **Holoxan**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Holoxan, iphosphamide. Il s'agit d'une modification assez importante de l'intégralité des rubriques du RCP, pour ajout d'informations connues de mise en garde et d'effets

indésirables qui sont probablement connus par les cliniciens depuis de nombreuses années, mais qui ne figuraient pas dans le RCP qui était assez vétuste.

Les seuls évènements particuliers à noter sont que la firme avait demandé la levée de la contre-indication chez l'insuffisant rénal ; ce qui a été refusé. On a simplement précisé l'insuffisance rénale sévère. On a ajouté des mises en garde et des effets indésirables touchant notamment le rein et la vessie.

En termes de modifications des rubriques sur les interactions médicamenteuses, il y a eu un avis défavorable sur la plupart des demandes de modification qui ne sont pas conformes au thésaurus et qui n'étaient pas correctement documentées.

Enfin, les demandes de modifications relatives aux rubriques 4.3, 4.6, 4.8, liées à la grossesse, l'allaitement et aux effets sur les organes de reproduction ont fait l'objet d'une mesure d'instruction puisque la firme n'a donné aucun élément préclinique et que la rubrique préclinique est annotée « sans objet » à ce jour. Il n'est donc pas possible de statuer là-dessus.

On attend donc une réponse de la firme sur les différentes questions posées.

**M. LIEVRE** : Un petit détail sur l'Holoxan, page 146, il s'agit des interactions. On parle d'augmentation de risques thrombotiques et de nécessité d'augmenter la fréquence des contrôles d'INR chez les patients sous anticoagulants oraux.

C'est un problème général. Il va falloir prendre l'habitude de ne plus parler d'anticoagulants oraux, mais d'anti-vitamine K parce qu'on parle d'INR. Avec les nouveaux anticoagulants oraux, on n'a pas recours à l'INR pour suivre la coagulation. Donc, je pense que c'est un principe qu'il faudrait adopter. On en a déjà parlé précédemment.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Là, il s'agit vraiment du thésaurus « interaction médicamenteuse ». Ce sont des modifications du thésaurus puisque c'est un chapeau qui est donné systématiquement pour tous les produits de ce type [cytotoxiques].

On a déjà eu à plusieurs reprises des questions spécifiques sur la présentation d'un produit à l'ordre du jour, mais c'est embêtant de modifier spécifiquement cet ordre du jour alors que le travail doit être fait globalement au niveau du thésaurus pour que l'intégralité des produits soit impactée.

Je pense que je vais transmettre votre remarque à la cellule « interaction médicamenteuse » et qu'il y aura une mise à jour du thésaurus qui sera faite systématiquement à chaque fois qu'on aura une DMI.

**M. VITTECOQ** : C'est ce qu'on avait dit avec Béatrice [responsable des IAM] la dernière fois quand on a parlé justement d'actualisation du thésaurus, mais le problème est qu'il faut que ça se fasse.

**M. LIEVRE** : Modifier le thésaurus prend beaucoup de temps et est toujours difficile ; autant adapter peut-être au fur et à mesure.

**M. VITTECOQ** : M. LECHAT, il faut qu'il y ait une réponse puisqu'à chaque commission d'AMM, on va avoir la même question. Donc, sur le fond, comment ça peut être actualisé assez vite ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est une DMI assez ancienne pour laquelle on a eu beaucoup de temps d'analyse du CRPV parce que les modifications du RCP étaient drastiques. Je pense que la firme attend vivement qu'on lui notifie quelque chose. Il y a, d'autre part, des mesures d'instruction qui vont appeler la firme à redéposer des données supplémentaires qui vont être analysées.

Je vous propose de laisser le relevé tel quel. On met un sursis à statuer. Je pense que de toute façon, le temps que la firme redépose des données, on aura le temps. Je m'engage à voir cela rapidement avec la cellule « interaction médicamenteuse » qui, lorsqu'on l'interpelle sur des sujets assez spécifiques, peuvent répondre dans des délais corrects.

**M. LIEVRE** : Il faut passer par la firme et lui redemander des données.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Non. Je me suis mal exprimée. On demande des données à la firme pour compléter la réponse sur d'autres rubriques.

Il y a de nombreuses demandes dans ce relevé d'avis complexe. La firme va répondre et lorsqu'ensuite on répondra, on fera globalement une notification de l'intégralité des modifications, mais on ne va pas bloquer ici.

Je m'engage à voir cela avec les personnes de la cellule « interaction médicamenteuse » qui répondent rapidement lorsqu'on leur demande et qu'on suit un peu le dossier. Je pense qu'il n'y aura pas de problème vis-à-vis du fait que cette modification du RCP sera notifiée dans un second temps. Cela sera correctement fait en collaboration avec les groupes cardio- et oncologie.

[Note post réunion:

Le 13 mai, la cellule IAM a effectivement rapidement donné suite à cette demande et revu plus globalement le chapeau de la rubrique 4.5 concernant les interactions médicamenteuses avec les cytotoxiques; une proposition de libellé modifié de la rubrique 4.5 fera l'objet d'une validation au prochain groupe (GTIAM) puis en commission d'AMM]

**M. DIQUET** : C'est toujours la même question. Est-ce qu'il est techniquement ou juridiquement possible d'écrire « anti-vitamine K » quand il s'agit d'études ayant trait à des anti-vitamines K et de maintenir « anticoagulants oraux » quand c'est plus général ?

Cela a été mentionné, mais c'est relativement compliqué et long. Il faut des vérifications pour changer le thésaurus ; et heureusement. Là, l'information est typiquement spécifique. Est-ce qu'il faut vraiment renvoyer à plus tard le changement d'une information qui dépend d'un thésaurus qui lui-même est difficile à faire évoluer rapidement (et à juste titre) ?

Les nouveaux anticoagulants oraux ne sont pas des anti-vitamines K. Il faut en prendre conscience.

**M. TRENQUE** : C'était juste une remarque de terrain. On a déjà eu des retours sur des libellés de ce type au sujet de l'INR. On a déjà eu des questions. Sur ce sujet, il faut résoudre rapidement parce que plus on attend, plus il y aura de questions. Tout le monde n'est pas spécialiste des anticoagulants ou des anti-vitamines K. Je pense que c'est un problème bête et méchant à régler très rapidement.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Si on modifie ce libellé et que le prochain groupe « interaction médicamenteuse » retient un libellé un peu différent, c'est un petit peu dommage.

Je vous propose de maintenir dans cette première notification ce libellé, de voir, au prochain groupe « interaction médicamenteuse », finalisé en collaboration avec les cardiologues / oncologues, un libellé qui sera implémenté et de l'implémenter directement lors de la notification de tous les autres produits, notamment de l'Holoxan lorsqu'on aura, d'ici un mois ou trois mois maximum, la réponse de la firme sur les autres rubriques.

Cela nous permet d'avoir l'avantage d'éviter de proposer un libellé aujourd'hui sans aucune interaction avec les personnes qui s'occupent des interactions médicamenteuses avec un risque probable d'avoir un libellé qui ne sera pas strictement identique à celui qui sera retenu au prochain groupe.

Donc, est-ce que c'est vraiment une urgence, alors que l'intégralité des autres produits, en plus d'Holoxan, ont ce libellé, de créer cette disparité, alors que finalement au prochain groupe le problème peut être tranché de façon drastique pour tout le monde ?

**M. VITTECOQ** : Pour répondre à la question de façon précise : ce n'est pas une urgence pour ce produit puisqu'il y en a de nombreux autres. Ce n'est pas une urgence.

Le problème est que je ne veux pas qu'à chaque commission d'AMM, on passe un quart d'heure à chaque fois à discuter de cela. Donc, il faut qu'on le règle.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Honnêtement, je ne souhaite pas être interpellée la prochaine fois, donc je m'engage à voir avec mes collègues. Je ne promets pas cela pour la prochaine commission parce que je ne connais pas la date de leur prochain groupe.

**M. LECHAT** : On va s'attaquer au problème de manière générale, ce qui n'est pas si simple parce que changer des milliers de libellés d'AMM n'est pas si évident.

Tout ce qu'on voit passer, il faut effectivement le faire et ne pas trop se compliquer la vie parce que cela ne pose aucun problème pour les cas où on a « AVK » à la place d'« anticoagulant ».

Après, il faut qu'on voie avec le groupe « interaction médicamenteuse », comment on peut généraliser l'opération. Ensuite, sur le plan de la modification d'office de ce type de libellé d'AMM, il faut qu'on étudie le problème réglementaire avec les firmes d'une manière générale et pouvoir le faire sur tout l'ensemble des AMM.

Techniquement, ce n'est pas si simple que ça.

**M. VITTECOQ** : Ça a l'air simple.

**M. LECHAT** : Ça a l'air simple, mais c'est redoutable.

#### – Décapeptyl

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je termine. Décapeptyl, vous avez quatre relevés d'avis différents puisque les indications des dosages sont différentes.

Il y a eu un PSUR worksharing européen qui avait pour but d'homogénéiser le RCP au niveau des différents pays puisque ce sont des procédures nationales. Il n'y a pas eu de problème particulier, à l'exception des rubriques relatives aux effets indésirables dans la mesure où, étonnement pour ce produit, il n'y a pas eu de finalisation, au niveau du PSUR worksharing, de la fréquence des événements indésirables, dans la mesure où il y avait différents produits avec différents sels d'où des fréquences différentes. Les laboratoires ont participé au PSUR worksharing de façon extrêmement variée.

On n'a pas de justification par la firme des pourcentages d'événements indésirables qu'ils ont proposés en 4.8. En conséquence, pour cette rubrique, on a demandé un complément d'information à la firme, et donc la pharmacovigilance statuera sur les rubriques 4.8 et les rubriques correspondantes de la notice séparément.

**M. VITTECOQ** : Ok. S'il n'y a pas de commentaires, on peut considérer que c'est approuvé.

*Vote : Avis favorable à l'unanimité.*

- **Médicaments anti-infectieux**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Les dossiers du groupe de travail « anti-infectieux » sont tous reportés. Donc, je vais demander, pour le dossier Caldine, à M. BAUMELOU, de sortir s'il vous plaît.

- **Médicaments de cardiologie et thrombose**

- **Caldine**

**M. BAUMELOU** : C'est parce que mon frère travaille chez Boehringer ?

Ecoutez, on fait grosso modo une heure ou plus aller et retour et on est en permanence obligé de sortir pour des conflits d'intérêts qui sont vraiment ridicules. Il faudrait peut-être quand même adopter une politique un peu différente.

J'en parlais avec M. JACQUOT. Il a été obligé de sortir une ou deux fois parce qu'il a un fils qui travaille chez BMS. On tombe dans un puritanisme qui me touche particulièrement et qui amènera des démissions successives de personnes qui s'occupent d'évaluation depuis une trentaine d'années.

**M. VITTECOQ** : Je comprends que tu le vives comme ça, mais néanmoins et particulièrement dans la période actuelle, ton frère a des responsabilités importantes chez Boehringer : ça fait partie des règles. Autant les débats qu'on a eus à la dernière commission peuvent être discutés... Là, à mon avis, on est ...

**M. BAUMELOU** : Je me reporte à une interview récente de M. Olivier DASSAULT sur les conflits d'intérêts. C'était assez curieux puisqu'il disait que quand il entrait à l'Assemblée nationale, ce monsieur qui a des hautes responsabilités dans l'Etat, oubliait tout conflit d'intérêts.

Je suis étonné qu'il y ait deux poids deux mesures dans la gestion des conflits d'intérêts au niveau de ce pays. Je voudrais que ce soit clairement retransmis, diffusé.

**M. VITTECOQ** : Compte tenu de la période actuelle malgré tout, je suis obligé de...

**M. LIEVRE** : En plus, ça va être très court parce que c'est une modification de l'information sur Lacidipine qui est une dihydropyridine commercialisée sous le nom de Caldine. Tout a été accepté, sauf un avis défavorable sur l'inscription d'un certain nombre d'interactions. C'est classique.

On peut juste remarquer, comme beaucoup de médicaments, le rajout de quelque chose en 4.7 sur de l'effet sur la conduite automobile qui est une tendance actuelle, mais qu'on peut regretter parce que c'est comme celui qui criait aux loups pour s'amuser. Maintenant, je crois que la plupart des produits ont un triangle avec le minimum d'informations sur la conduite automobile qui fait que finalement ces triangles n'ont plus d'effet d'annonce pour les patients. C'est vrai qu'il y a un code couleur en plus, mais là, tous les antihypertenseurs maintenant ont un triangle attirant l'attention sur les risques pour la conduite automobile ; et de plus en plus de produits sont dans ce cas. Je ne suis pas sûr qu'on arrive bien, au niveau des utilisateurs, à faire la différence entre le triangle jaune, l'orange et le rouge pour savoir que les risques sont croissants de façon importante.

**M. DIQUET** : Je pense que Christian va compléter.

D'abord, tous les médicaments n'ont pas systématiquement de triangle. Il y a une proportion non négligeable qui n'a pas de triangle.

Ensuite, il a été très attentivement étudié la différence entre l'impact du médicament et l'impact de la maladie. L'objectif de l'AFSSAPS, dans ce groupe de travail, était bien sûr de ne s'intéresser qu'à l'effet du médicament sur l'éventuelle modification en termes de conduite automobile, pas du tout sur le versant pathologie. Il est évident que si tu ne prends pas ton traitement et que tu fais un malaise, ça va avoir des conséquences sur la conduite automobile, mais ce n'est pas directement lié au traitement. C'est lié à la maladie.

**M. LIEVRE :** Ce n'est pas du tout cette question que je soulevais. C'est le fait que pour pratiquement tous les antihypertenseurs, au fur et à mesure des révisions, des demandes de modification de l'information légale, on voit apparaître ces libellés qui attirent l'attention sur la possibilité de sensations vertigineuses. Ce qui fait, je pense, qu'on banalise beaucoup et que les médicaments qui entraînent véritablement un danger pour la conduite automobile sont plus difficiles à distinguer des autres quand ceux qui ont vraiment un effet très limité sont dotés d'une mise en garde également. C'est tout.

**M. RICHE :** M. DIQUET a commencé à bien expliquer notre philosophie dans ce groupe : séparer ce qui est maladie de ce qui est médicament. Pour ce qui est médicament, c'est vrai qu'il y a une gradation à 3 niveaux et qu'il faut bien sûr qu'elle soit comprise et expliquée. Cependant, ce qui conduit à l'attribution de ces niveaux, de l'existence du triangle, ce sont des données multiples de pharmacovigilance, de pharmacodynamie, de pharmacocinétique et d'accidentologie. Il y a toute une étude du dossier et quand on aboutit à mettre en place un triangle, c'est qu'on a une probabilité de risques qui existe.

C'est vrai qu'il y a un certain nombre de classes thérapeutiques qui sont visées de façon générale. C'est très important : il ne faut pas confondre la pathologie et les médicaments. Quand il existe un triangle, c'est documenté. Ce n'est pas du tout pour faire plaisir. Il y a une vraie discussion et un vrai travail dans le groupe.

**M. VITTECOQ :** De toutes les façons, premièrement, nous sommes une agence de sécurité sanitaire donc on est là pour... Ce travail a été demandé à un niveau politique quand même. L'agence s'est dotée d'un groupe de réflexion. On ne peut que rendre hommage au travail qui est fait. Cela aboutit à un résultat qui peut être confus pour la société, mais j'ai envie de dire que cela vient un peu de la politique.

Finalement, aujourd'hui, il va peut-être falloir qu'on fasse le bilan de ces triangles. Et après, selon les résultats, on verra s'il faut changer la stratégie, mais pour l'instant on est obligé de faire comme ça.

**M. LIEVRE :** Je voulais seulement dire que la multiplication des triangles de bas grade (jaunes) fait que probablement pour les médecins, c'est difficile à gérer dans leurs relations avec les patients.

**M. LIARD :** J'ai été confronté cette semaine à quelque chose que je ne connaissais pas. Un de mes patients, qui est chauffeur routier de matières dangereuses, m'a dit : « Attention aux médicaments que vous me donnez, parce que s'il y a un triangle, vous êtes obligé de me faire un arrêt de travail parce que mon entreprise m'interdit de conduire avec un triangle, quelle que soit sa couleur ».

**M. VITTECOQ :** Je sais qu'on a eu cette discussion au début, quand les triangles sont arrivés. On s'était dit qu'il y aurait des aspects individuels et quasiment syndicaux touchant au droit du travail.

**M. REVEILLAUD :** Au contraire, je ne suis pas pour la multiplication des triangles, mais cela m'aide beaucoup, parce que je peux justement prescrire des produits qui n'ont pas de triangle. Donc, cela me permet, à l'heure de l'utilisation excessive d'anxiolytiques et d'antidépresseurs notamment, de prescrire des produits un peu « anxiolytique-like » qui n'ont pas de triangle et de faire un peu de publicité là-dessus.

#### ▪ **Médicaments d'endocrinologie, Diabétologie, Urologie et Gynécologie**

**Evaluateur de l'AFSSAPS :** Pour le dossier Danatrol, il faut que M. JACQUOT sorte. Pour les deux dossiers suivants, il faut que M. CLAUDE sorte.

##### – **Danatrol**

**Evaluateur de l'AFSSAPS :** Pour ce médicament, il s'agit d'un deuxième tour pour l'ajout d'une interaction, « association déconseillée avec la simvastatine » en raison de cas de rhabdomyolyse qui ont été rapportés en cas d'administration concomitante .. L'AFSSAPS est favorable à l'ajout de cette interaction.

##### – **Diane 35**

Il s'agit également d'un deuxième tour pour un médicament qui s'appelle Diane 35 ainsi que les deux médicaments copies, Minerva et Cyprotérone/éthynylestradiol Bayer. En fait, il s'agit de plusieurs modifications dans cette AMM. Tous les différends ont été résolus au deuxième tour avec la firme. Il s'agit d'un avis favorable global.

– **Nalador**

Il s'agit de la spécialité de Nalador qui est un dérivé de la prostaglandine E2 qui est utilisée pour provoquer des contractions utérines, notamment dans les situations d'avortement. Pour ce dossier, il s'agissait notamment d'une demande de modification de la rubrique 4.6 « grossesse-allaitement ». Sur la base de données obtenues chez l'animal et portant sur le potentiel embryotoxique, le libellé en rubrique 4.6 a été renforcé, afin de préciser qu'une fois le traitement entrepris pour l'induction d'un avortement, l'interruption de grossesse devait être vérifiée en raison d'effets secondaires possibles sur le fœtus. Pour rappel, Nalador est contre-indiqué chez la femme en fin de grossesse si l'enfant est viable.

**M. LIEVRE** : On pourrait s'attarder sur la page 361 justement. On a un avis du GTGP 41 du 17/6/08 commission 447 qui parle de la pharmacocinétique. Là, on lit des choses curieuses : « Le produit est rapidement métabolisé, car sa demi-vie d'élimination rénale et s'établit à 90 % en 1h45 ». Je ne sais pas s'il y a des pharmacocinéticiens ici : ils devraient comprendre.

Ensuite, le groupe estime qu'entre une demi-vie et deux demi-vies, l'élimination complète du produit est assurée. Or, entre une demi-vie et deux demi-vies, on n'est pas à l'élimination complète.

Il y a une incohérence de pharmacocinétique qui est très gênante, d'autant plus que ce wording est retrouvé dans le RCP à l'heure actuelle. Je pense qu'il y a quelque chose à faire de ce côté-là. Je pense qu'on a une cinétique avec deux phases un peu plus courtes. C'est un peu complexe. Il faudrait que ce soit arrangé. Je pense qu'on a repris un vieux wording qui était complètement inadéquat et qui a été laissé tel quel.

**Evaluateur de l'Afssaps** : En fait, pour cette variation, la rubrique 5.2, a aussi été modifiée. Donc, c'est le libellé qu'on a en page 382. C'est vrai que l'avis du groupe « grossesse » datait de 2008, donc c'était avant qu'on ne modifie la rubrique 5.2.

Effectivement, on est obligé de mettre aussi l'historique, étant donné que sur ce dossier, en ce qui concerne la rubrique « grossesse et allaitement », il y avait eu beaucoup d'historique et de discussion.

**M. LIEVRE** : Je me suis fait avoir par l'historique alors.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est sûr, cela peut être déroutant.

**M. LIEVRE** : Oui, mais il n'en reste pas moins que la base du raisonnement pour proposer un délai de deux à trois heures entre la fin de la perfusion et le début de l'allaitement repose sur cette phrase.

**Evaluateur de l'Afssaps** : En fait, on a deux heures après l'arrêt de la perfusion les concentrations plasmatiques sont inférieures à la limite de détection. C'est ça qui est important.

**M. DIQUET** : Ça va si ça concerne, d'un point de vue cinétique, la molécule mère. Cependant, il faut qu'on ait également une information concernant les métabolites éventuels. Pour le dire de manière un peu simpliste : si la molécule mère est éliminée rapidement parce qu'elle est transformée en métabolites, il faut savoir combien de temps les métabolites restent.

Imaginons un cas de figure absolument inenvisageable : si la molécule mère a une demi-vie d'une heure et qu'elle se transforme en métabolites qui ont une demi-vie d'un mois, il n'est pas indifférent de savoir si les métabolites font quelque chose.

**M. LECHAT** : Mais est-ce qu'on sait s'ils sont actifs, là ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : En tout cas, sur ce dossier, à l'heure actuelle, je n'ai pas la réponse à cette question. On sait juste qu'on a 85 % des métabolites qui sont éliminés par voie rénale et le reste par voie biliaire.

**M. VITTECOQ** : Repenchez-vous sur le dossier. Si jamais il faut le modifier, on le repassera.

**M. LECHAT** : On peut vérifier ce point.

**M. VITTECOQ** : S'ils ne sont pas actifs, on sait déjà dans le RCP que 85 % sont éliminés par voie rénale et le reste par voie biliaire.

**M. REVEILLAUD** : Je voulais revenir sur le Diane 35 : je voulais savoir à propos de ce produit si c'est réellement un contraceptif ou non finalement. C'est récurrent, mais j'aimerais qu'on mette les points sur les i une bonne fois pour toutes.

Il est présenté comme un antiacnéique. Il n'y a pas d'indication à la contraception parce qu'il manque un indice de Pearl. Alors, on tournicote la phrase en disant : « Il inhibe l'ovulation ». L'inhibition de l'ovulation est un effet contraceptif. Alors, en est-il un ou non ? Je le prescris ou non ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il n'a pas l'indication contraception parce qu'il n'a jamais été réalisé d'essais cliniques avec les critères qui sont actuellement demandés pour des contraceptifs oraux.

Effectivement, cela peut paraître très hypocrite, mais on a enlevé tout ce qui était mention contraception pour ne conserver que la référence à un effet anti-ovulatoire.. Cet effet anti-ovulatoire existe pour Diane 35, mais on ne connaît pas l'efficacité contraceptive de Diane 35. Comme on ne dispose pas d'essais cliniques en contraception, on ne peut pas laisser de mention contraception dans le RCP.

**M. REVEILLAUD** : Il faut bien voir que neuf patients sur dix le prennent dans ce but.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Oui, bien sûr.

**M. VITTECOQ** : Je suis assez perturbé parce que c'était un des grands sujets de discussion dans le groupe 1 des Assises, hier. Il faut que les industriels arrêtent de nous mener en bateau, c'est-à-dire qu'ils ne font pas les études pour démontrer l'utilisation d'un médicament, dont on sait que 95 % de l'utilisation n'est pas celle là et qu'on est dans l'usage hors l'AMM complet.

Donc, à mon avis, chaque médecin qui prescrit du Diane 35, s'il le fait pour la contraception, doit marquer que c'est du hors AMM.

A mon avis là, je crois qu'il faut que l'agence soit un peu stricte avec l'industriel. S'il ne comprend pas, il faut peut-être faire une enquête (on a des droits, on dispose de pouvoirs de police sanitaire) pour savoir exactement qui prescrit le médicament et pour quoi faire. Après, on en tire des conclusions. Si c'est réellement une prescription pour l'effet anti-conceptionnel, dans le contexte actuel, ce n'est pas acceptable.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Dans ce cas, on leur demande de réaliser des essais cliniques.

**M. VITTECOQ** : Il est très prégnant à l'heure actuelle. Je suis complètement d'accord de rebondir sur le sujet pour ne pas le laisser s'enliser. Si on ne le fait pas maintenant, on ne le fera jamais.

**M. LIARD** : Cela me paraît un petit peu plus compliqué parce qu'on peut toujours avoir, dans l'usage d'un médicament, une première intention et une deuxième intention.

La première intention est le traitement de l'acné. Maintenant, on peut aussi utiliser l'effet contraceptif : on ne va pas rajouter une pilule à une patiente qui prend Diane 35 pour de l'acné ; c'est évident. Donc, on va utiliser en seconde intention cet effet contraceptif. Je ne suis pas d'accord pour dire que dans 95 % des cas, il s'agit d'un usage contraceptif.

Dans 95 % des cas, c'est un usage probablement lié à de l'acné, dont on utilise l'effet secondaire contraceptif, anticonceptionnel. C'est plus compliqué que ça. Si on veut en savoir plus, cela nécessiterait des enquêtes beaucoup plus fines qui ne sont pas forcément simples à mettre en place.

**M. VITTECOQ** : Je pense que toi et moi avons le même sentiment. Il faudrait faire une investigation pour savoir de quoi on parle. Si effectivement, il s'avère que c'est ça, il faut prendre des décisions adaptées. Sinon le laboratoire en joue complètement et il peut en jouer pendant 10 ans, jusqu'au jour où on aura un problème et on dira : qu'est-ce qu'on a fait ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je voulais juste préciser qu'on a déjà contacté la firme depuis plusieurs années pour mettre à jour cette documentation. Pour un contraceptif oral, à ce jour, il y a des guidelines européens, il y a des demandes d'études qui sont bien codifiées, spécifiques. La firme n'a pas fait l'effort de déposer des données qui sont requises en 2011 pour avoir une indication de contraception orale.

On n'occulte pas et on ne met pas en doute les propriétés pharmacodynamiques, mais cela ne suffit pas pour entériner une indication pleine et entière. Par contre, on sait tout à fait quelle est l'utilisation de ce médicament dans la vraie vie.

**M. RICHE** : Comment pourrait-on écrire cela dans le RCP ? Si on est borné et stupide, par rapport à ce produit, quand on traite l'acné, si on a besoin d'une contraception, théoriquement, il faut mettre « contraceptif », tel que c'est actuellement.

**M. VITTECOQ** : C'est peut-être ce qui est fait.

**M. RICHE** : Il y a sûrement des cas où c'est fait. Tout est possible, mais je crois que cela veut dire qu'il y a une réflexion à faire sur l'écriture du RCP.

**M. LIARD** : Il y a des alternatives.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Si on n'a pas de données sur l'efficacité contraceptive, c'est à dire un indice de Pearl, on ne peut pas mettre autre chose que l'effet anti-ovulatoire qui est connu, malheureusement. Donc, si on veut modifier le RCP pour introduire des notions de contraception, il faut que la firme fasse un essai et nous démontre l'efficacité contraceptive du produit.

**M. LIARD** : Oui, dire cela, par exemple, et même écrire qu'il y a une action sur l'ovulation, mais qu'il n'y a pas de démonstration que c'est un contraceptif. Je n'ai pas forcément la solution, mais c'est vrai qu'il y a une ambiguïté et qu'il faut y répondre dans une écriture.

**M. ROUVEIX** : Je tombe un peu du wagon de pommes. Je ne comprends pas parce que dans le RCP, il est dit « en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés », « effet contraceptif recherché », dans les indications de données cliniques. C'est au niveau posologie et mode d'administration.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Normalement, on a enlevé tout ce qui était référence à la contraception dans le RCP final et la notice finale.

**M. ROUVEIX** : Mais ce n'est pas écrit « avis défavorable » ? Il est écrit « avis défavorable » libellé « l'effet anti-ovulatoire devrait figurer dans le 5.1 ». Oui, d'accord, mais c'est pareil.

**Evaluateur de l'Afssaps** : On a enlevé la notion de contraception ou contraceptif dans le RCP. Si jamais on en a laissé passer...

**M. ROUVEIX** : C'est page 305.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Sachant qu'il y a beaucoup d'historique sur ce dossier, c'est le RCP proposé par la firme que vous lisez.

**M. ROUVEIX** : C'est bien recommandé comme un contraceptif.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Effectivement, c'est dans le RCP actuel depuis longtemps. Les praticiens le connaissent comme cela. Dans le RCP final proposé pour cette DMI, on a enlevé la notion de contraception ou contraceptif.

Concernant les recommandations en cas d'oubli de comprimés, on ne pouvait pas supprimer les mentions car elles sont importantes puisqu'effectivement, cette spécialité est utilisée comme contraceptif.

Pour qu'on puisse dire « contraceptif », il faut qu'il y ait l'essai, même si l'effet anti-ovulatoire est le mécanisme d'action principal. On peut effectivement faire cette enquête et, en attendant, suspendre la DMI

**M. VITTECOQ** : Quand on dit « restaurer la confiance », les personnes qui entendent ce qu'on dit sont totalement perplexes et je pense que, là, il y a une manipulation du marché qui est très claire ; c'est-à-dire que l'industriel n'a pas fait ce qu'il devait faire pour pouvoir être utilisé comme un contraceptif.

Il ne faut pas que les femmes qui prennent Diane 35 tant pour l'acné que pour l'effet contraceptif soient perturbées, mais je crois qu'à un moment, il faut être policier. Je n'ai pas la méthodologie. Si vous aviez des idées, pourquoi pas ? On peut en discuter après. Il faudrait qu'une étude ou un sondage soit fait en partenariat avec la CNAM pour savoir en pratique ce que les médecins prescrivent puisque, bien entendu.

Pour le moment, ils ne font pas mal parce qu'en termes de pharmacovigilance, il ne semble pas qu'il y ait des choses anormales qui remontent. Dans d'autres domaines, on dirait que c'est de la tromperie sur la marchandise. Dans les médicaments, cela peut exister, c'est la même chose.

**M. LIARD** : On peut peut-être demander à la firme d'envoyer une DDL aux médecins prescripteurs, en leur rappelant que c'est un médicament de traitement de l'acné et pas un contraceptif.

Il y a des alternatives, il y a une pilule qui a l'indication (Triafemi) « contraceptif chez les femmes ayant de l'acné ». Effectivement (Diane 35 qui est utilisée comme contraceptif n'avait pas fait les travaux demandés.

Je reste persuadé que la première prescription est le traitement de l'acné et qu'on utilise l'effet secondaire. En attendant qu'on ait les résultats d'une telle enquête, il peut y avoir un niveau d'information parce qu'il est possible que la firme ait présenté, à un moment donné, ce produit comme un contraceptif.

**M. REVEILLAUD** : Donc en 4.2, on supprime tout ce qui est en rapport avec les cas d'oubli des comprimés. C'est un antiacnéique.

**M. VITTECOQ** : En termes de sécurité sanitaire, je ne crois pas qu'il y ait de problèmes spécifiques avec ce médicament. Il faut qu'on arrête d'être dans des ambiguïtés, nous, de notre côté en tout cas ; que les industriels soient face à eux-mêmes quand ils cultivent les ambiguïtés.

A mon avis, il ne faut rien changer dans le RCP. Il ne faut pas que les personnes soient inquiets. Par contre, il faut qu'on ait des exigences chez les industriels. On va en discuter, on va voir ce qu'il faut faire.

**M. LECHAT** : On touche à un problème qui est plus général : le hors AMM et les exigences qu'on peut avoir vis-à-vis des industriels lorsque l'on constate un usage hors AMM large et pour lequel on ne peut pas correctement mettre les libellés des indications parce qu'il n'y a pas d'étude.

Dans ce cas, c'est particulièrement criant parce que l'on a un produit qui a les deux effets distincts. Il y a un problème : on ne peut pas le co-administrer avec une pilule. On est coincé. Il faut qu'on se penche sur le sujet pour clarifier le RCP et la notice de ce produit.

**M. DIQUET** : Pour moi, c'est une réflexion plus vis-à-vis de la difficulté. On ne peut pas exclure que certains prescripteurs utilisent ce médicament, connaissant les propriétés contraceptives, pour des jeunes filles dont l'entourage ne veut pas entendre parler de contraception. Ce n'est pas évidemment le marché maximal, mais il est clair que cela existe.

**M. VITTECOQ** : Oui, mais l'étude, à ce moment-là, va te démontrer, par exemple, en regardant les âges parce que ce que tu dis est la contraception en dessous de 18 ans...

On ne va pas entrer dans un débat de société sur la contraception, l'âge, l'autorisation parentale. D'ailleurs, je rappelle la définition de la majorité sexuelle qui est différente de la majorité civile. Je trouve qu'il s'agit d'un sujet d'investigation intéressant.

**M. WARNET** : Surtout que le nom de la spécialité est très évocateur quand même.

**M. VITTECOQ** : Donc, on met un sursis à statuer, et on va travailler sur la suite si tout le monde est d'accord.

*Vote : Sursis à statuer à l'unanimité.*

## ▪ **Médicaments de Neurologie, Psychiatrie et Antalgie**

### – **Antasol**

**Evaluateur de l'Afssaps** : L'Antasol 180 est un mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène des laboratoires Sol France conditionné à 180 bar. Il existe déjà un autre médicament de Sol France, l'Antasol 135 bar. Cette différence de pression correspond au gaz stocké dans la bouteille pleine.

C'est une pression de stockage et non d'utilisation puisqu'après la détente, il s'agit exactement du même produit utilisé dans les mêmes conditions et pour les mêmes utilisations.

Le développement de mélange à pression plus élevée répond à la nécessité de pouvoir stocker de plus grandes quantités de gaz à capacité de récipient égale et donc, c'est une évolution générale pour ces mélanges de passer de pressions de stockage de 125/135 bar vers 170/180 bar pour avoir une autonomie plus importante et pour faciliter l'aspect logistique ; les bouteilles étant réutilisables.

Le produit a obtenu l'avis favorable au plan de la qualité pharmaceutique. Deux points avaient donné lieu à une mesure d'instruction. Le premier en termes de développement pharmaceutique était le problème des relations entre masse de gaz introduite et la pression résultante du mélange qui est assez complexe à établir puisqu'il s'agit de deux gaz aux propriétés physiques très différentes, un gaz permanent et un gaz liquéfié. L'analyse a montré que ce mélange avait une pression finale de 180 bar et non 185, comme annoncé par le fabricant.

L'autre aspect concernait un manque de documentation sur les robinets avec manodétendeur intégré que l'on suit de près puisqu'il y a des problèmes de coup de feu dans le cas des bouteilles d'oxygène. Finalement, le demandeur a changé de référence pour pouvoir déposer la documentation complète demandée.

En ce qui concerne le coup le feu, juste un aparté : ce risque est bien moindre avec ce mélange de gaz par rapport à l'oxygène, le protoxyde d'azote notamment n'étant pas comburant aux températures d'utilisation.

En ce qui concerne le risque de démixtion qui est un problème particulier puisque ce médicament n'est pas stable à basse température, des études de stabilité l'ont documentées. D'ailleurs, des pressions de remplissage plus élevées tendent à avoir un effet favorable à ce propos. Le risque de démixtion, d'une manière générale, ne se présente pas avec les bouteilles pleines, mais avec des bouteilles entamées à des pressions intermédiaires.

Le RCP recommande de ne pas exposer les bouteilles au gel et préconise une manœuvre de ré-homogénéisation avant utilisation.

Enfin, ces deux présentations de cinq litres et de deux litres sont munies d'un robinet avec manodétendeur intégré. De ce fait, elles sont éligibles à la sortie de réserve hospitalière, comme un certain nombre d'autres mélanges actuellement.

**M. VITTECOQ** : Vous voulez dire quelque chose par rapport aux sorties de réserve hospitalière ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je voulais juste préciser que dans le cadre de la sortie de réserve hospitalière, on avait demandé à l'ensemble des titulaires d'AMM commercialisant les gaz médicaux contenant le mélange équimolaire de mettre en place un plan de gestion de risques commun pour limiter en particulier le risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné. Ce plan concerne un certain nombre de mesures de minimisation des risques. Ces mesures doivent permettre notamment d'assurer la sécurisation et la traçabilité du circuit de distribution et de récupération des bouteilles et également la sécurisation et la traçabilité de l'utilisation au niveau de l'administration au patient (limitation des volumes à cinq litres et sécurisation des bouteilles). Il a été également demandé la mise en place d'un plan de formation destiné aux professionnels de la santé, en particulier les dentistes, et également aux patients lorsque le gaz est administré à domicile.

Donc, ce PGR devrait être également mis en place pour ANTASOL 180.

**M. VITTECOQ** : Il y a des questions ?

**Mme BONGRAND** : Il est à domicile ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : On peut l'utiliser à domicile, mais lors d'une HAD. C'est le médecin de la HAD qui est responsable. Il est livré au niveau de la HAD et non directement au patient.

**Mme BONGRAND** : Effectivement, on l'avait vu en commission de prescription et de délivrance et c'est bien ce qu'on avait dit : HAD, cabinets dentaires, mais pas à domicile sans structure.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il faut savoir qu'au niveau de la sortie de réserve hospitalière, on a peu de recul puisque pour Antasol, la sortie date de septembre 2010 et pour Kalinox de février-mars 2010.

**M. VITTECOQ** : Est-il justifié de lever la réserve hospitalière ou pas ? Ou faut-il attendre un peu ? Ils sont identiques. Sur le fond, il n'y a pas de...

**Evaluateur de l'Afssaps** : Ça ne changera rien.

**M. VITTECOQ** : Sur les utilisations déviantes, on a des informations à l'heure actuelle ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : On a très peu de recul. En plus du PGR mis en place par les laboratoires titulaires de l'AMM, l'Afssaps a mis en place un suivi renforcé d'addictovigilance et de pharmacovigilance. Les laboratoires nous transmettent les cas au fil de l'eau et également les PSUR. Nous avons peu de cas, mais cela ne veut pas dire que le risque est faible. En fait, pour le protoxyde d'azote dont la déclaration de vol a été rendue obligatoire, nous avons eu de nombreux cas depuis 1998.

**M. VITTECOQ** : Qu'il y ait l'utilisation déviante, on s'y attendait un petit peu. La question est de savoir si ça reste bas ou si le fait de lever la réserve hospitalière augmente le nombre de cas. Il semble que ce ne soit pas le cas, à priori.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Pour l'instant, il semble que ce ne soit pas le cas, mais en même temps, l'ensemble du circuit est vraiment sécurisé à chaque étape (distribution, approvisionnement, administration et récupération) ; ce qu'il fait qu'on limite vraiment le risque.

On avait fait une enquête avant la sortie de réserve hospitalière au sein d'un CHU et la moitié des professionnels interrogés estimait qu'il y avait un risque de dépendance et d'abus chez le patient traité avec une augmentation de dose. En outre, un sur cinq estimait qu'il y avait un risque potentiel au sein de la profession médicale. Donc, ce n'est quand même pas anodin.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je voulais simplement rajouter que ces produits sont utilisés en courte durée puisque les indications sont l'aide médicale d'urgence pour l'analgésie, lors des actes douloureux de courte durée, la sédation en soin dentaire et en obstétrique en milieu hospitalier, en attente d'une analgésie péridurale. C'est assez restreint.

**M. TRINH-DUC** : Les médecins de HAD sont-ils identifiés auprès des pharmaciens ? Ils ont des ordonnances spécifiques ? Est-ce que les dentistes doivent pouvoir justifier cette formation pour pouvoir acheter ces bouteilles ? Comment ça se passe en pratique ? Comment fait le pharmacien pour faire la différence « entre le bon grain et l'ivraie ».

**Evaluateur de l'Afssaps** : Dans le cadre de la sortie de réserve hospitalière, le produit a un statut d'usage professionnel. Il n'est pas délivré en pharmacie. C'est le laboratoire qui délivre directement au médecin. La délivrance est donc effectivement tracée.

Concrètement par exemple, pour les dentistes, l'Ordre national des chirurgiens-dentistes s'est impliqué dans ce processus, c'est-à-dire que les dentistes sont formés par des formateurs qui ont déjà été accrédités par

l'Ordre national des chirurgiens-dentistes. Une fois qu'il est formé, le chirurgien-dentiste doit se faire connaître au niveau du conseil de l'Ordre national des chirurgiens-dentistes qui reconnaît cette aptitude et c'est en présentant cette attestation du conseil de l'Ordre national des chirurgiens-dentistes que le laboratoire peut livrer le cabinet dentaire. Après, il est de la responsabilité du laboratoire de s'assurer que le cabinet dentaire est adapté à avoir une bouteille de gaz (aération des locaux, stockage et présence d'une tierce personne lors de l'utilisation avec le patient).

Très concrètement, on a un recul de six mois sur un seul des quatre laboratoires gaziers qui s'est vraiment lancé sur ce créneau. Actuellement, il y a entre 100 et 200 cabinets dentaires qui l'utilisent. En ce qui concerne les médecins, cela concerne à peine une dizaine de médecins : ce sont des médecins reculés qui avaient recours au MEOPA pour de la prise en charge en urgence quand on ne peut pas aller rapidement dans un CHU. Il s'agit de la demande initiale : les médecins de montagne. Actuellement, il s'agit d'un marché très limité.

**M. VITTECOQ** : Donc, la mise en place de tout ce système de régulation...

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est assez lourd en termes de logistique pour les laboratoires, ce qui limite d'emblée le risque de débordement.

**M. VITTECOQ** : Ce n'est pas apparu dans le milieu des dentistes comme une source de conflits d'intérêts potentielle ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Ce n'est pas annoncé comme cela par le conseil de l'Ordre en tout cas.

**Evaluateur de l'Afssaps** : L'utilisation de MEOPA est limitée aux enfants, aux patients adultes très anxieux (normalement chez le dentiste, on a une anesthésie locale) et en particulier, également chez les patients handicapés. On avait beaucoup de demandes des associations parce qu'il est très difficile de faire des soins dentaires pour certains enfants. Il s'agit d'une véritable amélioration parce qu'il n'y avait pas suffisamment de centres à l'hôpital pour les soins dentaires.

**M. LIARD** : Et pour les médecins, comment ça se passe ? C'est à travers la HAD uniquement ? Ça se passe comment concrètement ?

**M. VITTECOQ** : C'est essentiellement pour les patients en fin de vie ou avec des soins en cancérologie. Les soins douloureux à domicile concernent des populations très ciblées en général.

**M. LIARD** : C'est beaucoup plus important, beaucoup plus répandu. Il y a un nombre très important de patients grabataires à domicile avec des soins d'escarre extrêmement douloureux. C'est un marché, au contraire, extrêmement important.

C'est un vrai problème au quotidien pour nous, pour moi. J'ai des patients qui ont des soins quotidiens extrêmement douloureux pour lesquels on utilise actuellement des morphiniques d'action rapide, mais qui sont souvent assez insuffisants, et pour lesquels le MEOPA est une vraie bonne solution. C'est assez répandu, mais se pose, pour les médecins, le problème de la formation à l'utilisation du MEOPA.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est exactement le cas des dentistes. On exige des laboratoires qu'ils s'assurent de la qualité du demandeur et également de savoir s'il a été formé préalablement. Donc, il faut qu'il justifie d'une formation avant de pouvoir commander ces bouteilles.

**M. LIARD** : J'ai bien compris comment cela fonctionnait pour les dentistes, c'est-à-dire que le conseil de l'Ordre national des chirurgiens-dentistes a pris les choses en main pour la formation. Je vous repose la question : qu'est-ce qui est prévu pour la formation des médecins ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est à peu près la même chose. Le conseil de l'Ordre des médecins ne s'est pas impliqué. En revanche, il est de la responsabilité du laboratoire de s'assurer que le médecin a déjà reçu une formation en sédation consciente, sinon de venir le former.

L'AFSSAPS avait aussi validé, au moment de la sortie de la réserve hospitalière en 2009, du matériel de formation axé sur les risques du produit. Donc, le laboratoire organise des sessions de deux jours à peu près, avec une partie théorique et une partie pratique. En termes de traçabilité, ils ne peuvent livrer que si la formation a été faite.

Cependant, comme je vous disais, pour l'instant, cela touche très peu de médecins puisque la HAD était déjà possible avant la sortie de réserve hospitalière.

**M. LIARD** : Cela ne nous garantit pas pour autant la formation des médecins. C'est-à-dire que pour les médecins, finalement, on laisse aux laboratoires le soin d'organiser la formation et de la valider elle-même. Ce n'est pas ça ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Non, l'AFSSAPS a validé leur matériel de formation. Après, le laboratoire est inspecté et doit, dans le cadre de son plan de gestion des risques, prouver qu'il fait les choses comme on lui a demandé. En tout cas, il s'agit d'engagements qu'il a dans son AMM.

**M. TRINH-DUC** : En fait, en ce qui concerne l'utilisation du produit en médecine de vie, elle est surtout faite par les infirmières et quasiment jamais par les médecins, puisqu'en fait, l'infirmière doit le faire pour pouvoir faire les pansements dans de bonnes conditions. Donc, la formation doit être plutôt destinée aux soignants plutôt qu'aux médecins. C'est une première chose.

Deuxièmement, je crois qu'il s'agit d'un produit relativement coûteux et que ni le dentiste ni le médecin ne pourront le facturer. Je ne crois pas qu'il y ait de facturation possible pour l'utilisation de ce type de produit.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est la question qu'on avait posée à l'Ordre des dentistes. Je pense qu'ils peuvent facturer hors convention, mais il n'y a pas d'acte particulier.

Par exemple pour les infirmiers, quand on parle de formation aux médecins, il s'agit en fait d'une formation globale aux professionnels de la santé. Le problème est que les infirmiers ne peuvent pas commander directement le produit, donc, c'est bien un médecin qui commande. Les infirmiers sont formés et si un infirmier l'utilise, ce sera sous un protocole mis en place par un médecin.

**M. VITTECOQ** : On est dans une situation où on a quitté l'hôpital pour aller un peu vers la ville. On observe beaucoup ce qui se passe. Je suis d'accord avec toi : il y a un besoin. Les soins d'escarre chez les personnes âgées sont un créneau éventuel. Avant d'ouvrir à cela, de labéliser, de mettre toutes les conditions de sécurité, il faut déjà observer ce qui se passe à l'heure actuelle.

**M. LIARD** : Je trouve que les procédures de mise en place chez les médecins ne sont pas bien claires. Or, c'est aussi un problème de garantie d'utilisation. Nous sommes garants de la sécurité des patients. Les procédures de mise en place ne me semblent pas excessivement claires. Or, j'ai l'impression que ces procédures sont également de notre responsabilité. Elles me semblent assez clairement établies pour les dentistes. Je ne trouve pas qu'elles le soient pour les médecins et l'équipe soignante.

**M. VITTECOQ** : L'Ordre des dentistes a été plus proactif. C'est vrai qu'il y a la frange des patients, en HAD par exemple, dont le médecin n'a pas eu cette formation. Sur le fond, n'importe quel médecin qui a un malade en HAD qui est sorti de l'hôpital avec le protoxyde d'azote n'a pas forcément la formation.

Je ne veux pas dire que le système ne fonctionne pas bien, mais c'est vrai que le médecin a l'air d'être un peu exclu de ce système. Il y a des choses sur le site de l'agence là-dessus ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il y a des fiches plan de gestion des risques sur le site de l'agence depuis février 2010 qui détaillent toutes ces mesures.

**M. VITTECOQ** : Réfléchissez bien à toutes ces discussions. Cela va peut-être susciter quelques réflexions en plus. C'est un problème de communication.

**M. TRINH-DUC** : C'est une formation relativement succincte. Je ne sais même pas si une formation pour l'utilisation du MEOPA dure une heure. Aux urgences, nous l'utilisons tous les jours. C'est vraiment d'une simplicité enfantine et les risques sont quasi nuls. Donc, je ne pense pas que le cahier des charges de la formation soit très épais.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est une formation plus une information sur les risques pour l'entourage et les risques pour le professionnel. Ce n'est pas juste pour savoir comment manipuler les bouteilles.

**M. VITTECOQ** : Ce qui est compliqué, ce sont les conséquences possibles et, entre autres, toutes les déviations. Au cabinet du dentiste ou au domicile, chez la personne âgée grabataire avec des escarres par exemple, pendant qu'elle est un petit peu sédatisée, il y a des personnes qui peuvent... Il faut s'assurer de tous ces systèmes. Il ne s'agit pas seulement de la prescription de l'acte et sa mise en place, mais aussi de toutes les conséquences.

Oui, c'est multidisciplinaire et effectivement, le médecin a l'air d'avoir été un petit peu mis de côté. Certains médecins qui ont des patients en HAD ne sont peut-être pas forcément très bien informés.

En tout cas, ce que j'ai perçu de la discussion est que la levée de la réserve hospitalière a l'air de plutôt marcher correctement.

S'il n'a pas d'objection, on va considérer que c'est approuvé.

*Vote : Avis favorable à l'unanimité.*

– **Amisulpride**

**Evaluateur de l’Afssaps** : Il s’agit d’une harmonisation, sur le princeps d’un générique, en ce qui concerne les mises en garde.

– **Bupivacaïne pour rachianesthésie**

Il s’agit également d’une harmonisation des mises en garde et des précautions d’emploi, des effets indésirables par rapport aux bupivacaïnes utilisées hors rachianesthésie.

– **Fluanxol**

Ensuite, nous avons Fluanxol qui est un antipsychotique pour lequel il y a eu une harmonisation pour les mises en garde qui sont générales à ce type de produit.

Informations sur un dossier en cours d’évaluation dans le cadre d’une procédure européenne – Non publiée

**M. REVEILLAUD** : A propos du Fluanxol, c’est un antipsychotique. Je voudrais l’aide à la prescription de cette docte assemblée. Je vous renvoie page 453, la 4.4, qui est une mise en garde, ce n’est même pas un effet indésirable. Qu’est-ce que vous pensez quand on voit écrit « chez les personnes âgées, les études ont montré qu’il y avait des risques d’accident vasculaire cérébral plus importants et une augmentation du risque de mortalité comparé à ceux qui ne sont pas traités » ?

M. DOUCET n’est pas là, mais il serait peut-être content de voir qu’on va dans le sens d’une modération de la prescription. Ce n’est pas dans les effets indésirables. Qu’est-ce que vous conseillez quand je lis ça médicolégalement ?

**Evaluateur de l’Afssaps** : Pour donner l’historique : avec des antipsychotiques atypiques pour lesquels on a eu en effet des études versus placebo chez les patients âgés déments, on s’est aperçu qu’il y avait un peu plus de mortalité et d’accidents vasculaires cérébraux chez les patients traités. Donc, on a introduit une mise en garde dans tous les résumés des caractéristiques de ces produits pour les antipsychotiques atypiques.

Ensuite, il y a eu un travail de recherche épidémiologique pour savoir si les antipsychotiques typiques avaient ce type d’effet. On n’a pas de preuve formelle, en particulier pour ce produit. C’est pour cela que ce n’est pas inscrit dans les effets indésirables, mais on ne pouvait exclure cet effet avec les antipsychotiques typiques ; ça reste une mise en garde.

Il faut savoir que chez certains patients déments, à court terme, on est parfois tenu d’utiliser les antipsychotiques. D’ailleurs, un antipsychotique atypique a eu une indication pour un traitement de très courte durée quand le patient devient dangereux pour lui-même et pour les autres.

Il est vrai que ce sont des prescriptions difficiles.

**M. LIARD** : On ne veut pas tellement le prescrire quand on voit écrit cela quand même.

**Evaluateur de l’Afssaps** : Cela fait un certain temps que nous avons fait des communications sur ce sujet.

**M. LIARD** : C’est effectivement une mise en garde. D’ailleurs, sur le plan médicolégal, cela suppose qu’à un moment donné, il puisse y avoir des juges qui se prononcent sur ce point.

Cela pose un vrai problème philosophique dans son ensemble. Est-ce que l’objectif de nos traitements a pour seul intérêt la durée de vie ? Est-ce qu’on ne doit pas rapporter la durée de vie à la qualité aussi ? Cela pose un problème réel.

Le mettre ici en précaution d’emploi et non en contre-indication, implicitement, tient compte de cet élément ; c’est-à-dire que chaque prescripteur est aussi comptable, vis-à-vis du patient et de l’entourage, de l’objectif et de la pertinence du traitement. Le traitement doit aussi tenir compte de la qualité de vie du patient, pas seulement de la durée ; ce qui pose un vrai problème.

C’est aussi là que la médecine prend le sens de l’art médical. C’est un problème qui touche à la philosophie et qui doit tenir compte du dialogue qu’on a avec le patient et son entourage.

**M. VITTECOQ** : Je te suis à 100 %. Je trouve qu’on ne parle pas assez, dans nos commissions et dans tout ce qu’on fait, de ces aspects de qualité de vie, de soins palliatifs et d’accompagnement.

Certains médecins peuvent le comprendre, mais pas tous. Je ne suis pas sûr que la société le comprenne. Cela peut donner lieu à des aspects juridiques quand même.

**M. ROUVEIX** : Qu’est-ce qu’on sait de la place des neuroleptiques dans la démence ?

**M. VITTECOQ** : Ce n'est pas spécifiquement celui-là, si j'ai bien compris. Ce sont les neuroleptiques dans la démence.

**M. ROUVEIX** : La question est aussi de savoir – c'est là que je reprends ma casquette de médecin de famille – que quand on soigne un dément, on doit aussi prendre en compte l'entourage et les aidants. Parfois, j'accepte le risque d'un raccourcissement de la durée de vie d'un patient dément pour permettre une prolongation de la qualité de vie des aidants.

**M. VITTECOQ** : Qualité de vie du patient, oui. Qualité de vie de l'entourage, c'est déjà un peu différent.

Oui, cela pourrait être apparenté... C'est pour cela que le débat va assez loin quand même.

**M. LIARD** : Avoir un système dépressiogène chez les aidants parce que c'est un vrai problème de prendre en charge un patient dément. Dans ma prescription, je dois tenir compte de tous ces éléments.

**M. VITTECOQ** : Tu la mets à un niveau individuel, médecin-malade, médecin-famille. D'ailleurs, tu as utilisé le mot de médecin de famille. Mets-le au niveau d'une institution. Tu es responsable d'une institution qui a beaucoup de patients déments essentiellement. A la limite, pour assurer la paix - je pousse le paradoxe à fond – pour avoir moins d'arrêts de travail au niveau de ton personnel, tu vas donner plus de neuroleptiques qui vont aboutir à une durée de vie plus limitée de ta patientèle. Il s'agit d'un débat de société.

**M. BAUMELOU** : Entre les deux positions, il y a une prise en charge familiale par des aidants et un système de soins. Donc, on ne peut pas transposer ce qu'a dit M. LIARD à ce que tu soutiens dans un système de soin organisé, avec un soin qui est réalisé par des personnels qui sont justement payés pour assumer ce genre de tâche.

M. LIARD se situe dans un système familial avec aidants familiaux. Tu ne peux pas opposer ce que tu viens de dire à un système soin qui est là pour soigner les personnes.

**M. LIARD** : Mais cela peut aller jusque-là, c'est-à-dire qu'on peut pousser le raisonnement jusqu'à cette situation.

**M. REVEILLAUD** : Je ne voulais pas que le prescripteur se trouve embêté par la famille qui se retournerait contre lui au vu de ce qui est écrit, en disant : « Vous avez abrégé la vie de mon père qui est une personne âgée, mais pas très âgée ». C'était écrit, il y avait un risque.

On ne va tout de même pas mettre en précaution d'emploi et en mise en garde spéciale cette notion relativement récente de cadre familial et des aidants à caractère familial et en faire une contre-indication dans le cadre d'un environnement de type EPAD ; ce n'est pas possible.

Je souscris entièrement à ce que dit M. LIARD : la qualité de vie, non pas seulement de l'entourage, mais des personnes auxquelles est destiné le médicament, dépend en grande partie du soin que peut lui apporter l'entourage qui peut connaître des moments d'épuisement ; réactions tout à fait humaines.

Peut-être, faudrait-il ajouter la mention habituelle en conclusion de cette information qui est de rappeler au médecin qu'il a à peser soigneusement l'utilisation de ces produits qui doivent être prescrits avec parcimonie et précaution. J'approuve totalement le fait de mettre ces indications de précaution et d'avertissement, mais surtout pas en contre-indication ; cela n'aurait pas de sens.

**M. VITTECOQ** : Ce que tu dis sur le bénéfice est marqué d'une certaine façon : « ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque ».

**M. REVEILLAUD** : Ce n'est pas seulement la prudence. On a à décider du choix qu'on fait et du risque qu'on prend, c'est aussi l'art médical. Si ce n'est pas explicite et évident, ajoutons une phrase, qui est un peu une phrase d'usage.

**M. VITTECOQ** : Qui dirait quoi ?

**M. REVEILLAUD** : Qu'en aucune façon, ce n'est une restriction d'utilisation, et que c'est au médecin prescripteur d'envisager la balance de la décision et d'assumer ses choix. C'est tout.

**M. ROUVEIX** : Dans le texte, il y a quand même écrit quelque chose qui s'apparente à une contre-indication : « Fluanxol n'est pas autorisé dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence ». Si ce n'est pas une contre-indication...

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est une non-indication. Je vous rappelle que les antipsychotiques, pour la plupart, sont indiqués dans les troubles psychotiques et ne sont pas indiqués chez le patient dément.

Un produit a eu une indication malgré ces risques. Ce produit a été d'ailleurs arbitré au niveau européen. On a donc donné une indication très restreinte, c'est-à-dire un traitement de courte durée pour le patient avec troubles du comportement et très agité, quand il y a un risque pour lui-même et pour son entourage.

**M. ROUVEIX** : Page 453, en dessous de ce warning : « augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence ».

J'estime que, quand on lit cette phrase, il s'impose de dire que ce n'est pas autorisé, parce que quel que soit l'état du patient, on n'a pas le droit de prescrire un médicament qui peut augmenter la mortalité.

En tout cas, lorsqu'on voit une chose comme cela, sur le plan médico-judiciaire, à tous les coups, le médecin est responsable.

**M. LIARD** : J'ai ouvert une boîte de Pandore, mais d'abord je voudrais rappeler – puisque Michel a dit que c'était des notions relativement récentes – que ce n'est pas aussi récent que ça. La notion de la qualité de vie ajustée sur la durée d'années, le concept de « quality of life adjusted on year », devrait faire partie de l'évaluation systématique des médicaments indiqués dans la démence parce que l'objectif ne doit pas être la simple durée de vie, mais également la qualité ajustée au nombre d'années gagnées.

En ce qui concerne ce point particulier, il est vrai que le médicament n'est pas autorisé, n'a pas son AMM dans les troubles du comportement des sujets déments et que cette phrase n'est pas complètement injustifiée. Dans toutes les prescriptions que nous faisons, on peut se retrouver à avoir à se justifier devant un juge, devant nos pairs à travers le conseil de l'Ordre. Il faut faire le pari de l'intelligence de nos juges.

On aura toujours des situations ambiguës et cela en fait partie. Formellement, il n'a pas l'indication, mais je n'aurais pas peur de me défendre sur une telle prescription chez les sujets déments.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je voudrais rappeler que le traitement du patient dément est quand même au départ l'un des traitements qui a l'autorisation, c'est-à-dire les traitements de la maladie d'Alzheimer. Quatre médicaments sont actuellement disponibles. En effet, les antipsychotiques peuvent être utilisés dans des situations très difficiles.

Voilà ce qu'on pourrait dire sur le sujet, mais c'est vraiment pour une courte durée et dans des situations très particulières.

**Mme BONGRAND** : En plus, il est écrit que les données disponibles sont insuffisantes.

**M. VITTECOQ** : Je n'arrive pas à voir où cette phrase se trouve.

**Mme BONGRAND** : Page 453, « augmentation de la mortalité chez les patients ».

**M. VITTECOQ** : Il y a l'aspect juridique et il y a l'aspect de ce nous pensons.

A la limite, j'ai envie de savoir ce que pense la commission aujourd'hui. J'adhère au discours de M. LIARD. Bien entendu, il ne faut pas donner cela à tous les déments, mais il y a aussi des moments où ce médicament peut être d'un certain intérêt. C'est au médecin d'apprécier. Effectivement, cette phrase met le médecin dans une difficulté.

**Mme DENNINGER** : On ne peut pas écrire ce qu'a dit Catherine ? Ça me paraît parfait. Vous pouvez répéter ce que vous avez dit : des situations particulières et pendant une très courte durée.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Parfois chez le patient dément, pour des situations très difficiles et très particulières, on peut être amené à prescrire des antipsychotiques sur de courtes durées. Souvent, il faut traiter l'origine de l'agitation par exemple. Parfois, ça peut être des raisons d'environnement, de douleurs. Il faut rechercher ce type d'évènement.

Je redis qu'un antipsychotique a eu l'indication formellement, malgré cette évidence de risque, puisque dans certaines situations, pour un traitement de courte durée, on va être amené à utiliser ce type de médicament.

**M. VITTECOQ** : S'il y a un consensus là-dessus, cela nous amène à supprimer la dernière phrase pour y mettre celle que tu dis là, d'une certaine façon.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je ne sais pas s'il faut faire un cas particulier avec le Fluanxol puisqu'en fait ce sont des mises en garde générales ; à part le produit dont je vous parle et qui a eu formellement l'indication. On va revoir cela.

**M. LIARD** : Il y a un atypique qui a l'indication dans les troubles du comportement du sujet dément et les autres ne l'ont pas.

Je pense qu'on a aussi besoin d'être cohérent dans cette assemblée et, en général, à l'AFFSAPS. Quand un produit n'a pas fait les études dans le domaine concerné, ce qui est le cas du Fluanxol, il n'a pas son autorisation dans les troubles du comportement du sujet dément. C'est factuel.

Après, si on l'utilise dans ce cadre, on fait un usage hors AMM et on peut avoir à se justifier devant deux autorités : devant la Sécurité sociale parce qu'on devrait marquer « hors AMM » et devant la justice.

**M. ROUVEIX :** Pourquoi défends-tu cela ? Franchement, je souhaite que tu ne sois jamais embarqué dans des problèmes médico-judiciaires, c'est infernal. Si on arrive à supprimer cette phrase et à la modifier, je pense qu'on a résolu le problème. Il ne faut pas garder cette phrase, car elle rend le message inaudible.

**M. VITTECOQ :** Comme le dit Catherine maintenant, il y a le problème d'équité industrielle. C'est-à-dire que si on le retire pour celui-là, il faudra le retirer pour les autres.

Je comprends qu'un industriel a fait des études qui permettent de labelliser l'indication, alors que les autres ne les ont pas faites.

**M. LECHAT :** Est-ce que certains antipsychotiques ont vraiment validé l'indication « traitement courte durée » ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** C'est un peu plus compliqué que cela. Plusieurs antipsychotiques ont fait des études chez les patients déments. Un seul a finalement obtenu l'indication dans ce cadre.

**M. LIARD :** Je crois comprendre que cela ne satisfaisait pas pleinement le groupe. L'indication était une autorisation européenne, non ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Pas du tout. Il s'agit vraiment d'une indication consensuelle au niveau européen. Simplement, on a vu ce risque : il faut limiter cette indication. Je le redis : pour un traitement de très courte durée, quand le patient est un danger pour lui-même ou pour les autres.

On a bien conscience qu'il s'agit des limites de l'art comme disait M. LIARD. De toute façon, il y avait une évidence d'efficacité, mais on a limité l'indication parce qu'on a bien conscience que dans certains cas, on devra utiliser ce type de médicament pour des moments très courts.

**M. VITTECOQ :** Je propose qu'on fasse peut-être un sursis à statuer, le temps que ça décante, que tu voies par rapport aux autres produits. Finalement, il n'y a pas que celui-là. C'est toute la classe.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Toute la classe a ces mises en garde depuis plusieurs années avec les antipsychotiques atypiques qui donnent moins de syndromes extrapyramidaux ; qui étaient plutôt favorisés chez les personnes âgées. Secondairement, il y a eu des recherches bibliographiques et sur les études épidémiologiques pour voir si les antipsychotiques typiques avaient éventuellement ce même potentiel d'augmentation de risques chez le patient dément. On a donc conclu qu'on ne pouvait pas l'exclure et il a été décidé de rajouter, dans les résumés des caractéristiques des produits et dans l'information aux prescripteurs, que l'on ne pouvait pas exclure ce risque. Dans les mises en garde, on spécifie bien d'ailleurs que c'est avec les antipsychotiques atypiques qu'on a observé ce problème.

**M. VITTECOQ :** Oui, mais cela ne résout pas la phrase en question. Donc, c'est là-dessus qu'il faut qu'on réfléchisse.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Comme le disait M. LIARD, c'est factuel. C'est-à-dire que le produit n'a pas l'indication, mais je vais revoir si on a mis ces mêmes informations sur les autres produits.

**M. REVEILLAUD :** Je rappelle que c'est une situation très difficile. Dans les institutions où il y a énormément de personnes âgées, je défie le personnel médical de faire la différence d'un passage d'une décompensation d'un tel état à un état de démence. C'est très facile, puisque ce produit est en goutte, de rajouter par le médecin ou par l'infirmier lui-même, pour passer une meilleure nuit, deux ou trois gouttes de plus : c'est dangereux.

**M. VITTECOQ :** Merci pour ce débat intéressant. On verra d'ailleurs avec la forme, peut-être avec le libellé exact, s'il ne faut peut-être pas avoir une discussion avec le conseil de l'Ordre. On voit qu'il y a un problème de responsabilité. On peut avoir un débat avec le conseil de l'Ordre là-dessus ?

**M. LECHAT :** Donc, on revoit avec les autres antipsychotiques quelle harmonisation de RCP il faut adopter. Il faut voir quel est le libellé exact, voir si cette phrase est citée dans les autres et on revient avec une proposition homogène et harmonisée.

**M. VITTECOQ :** D'accord.

- **Médicaments de Prescription Médicale Facultative**

- **Alvogyl et Post-Pengha**

**M. LIARD :** Le premier produit est Alvogyl et Post-Pengha, respectivement des laboratoires Septodont et Ato Zizine.

C'est simplement une modification, à la demande du département de pharmacovigilance, des rubriques 4.5, 4.6, 4.7 et 5.3. C'est un avis favorable concernant ce produit.

– **Mycoapaisyl**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Pour Mycoapaisyl, il y a un conflit d'intérêts. Il faudrait que Mme ANDRIEU sorte de la salle s'il vous plaît.

**M. LIARD** : Pour Mycoapaisyl, c'est une demande de modification des rubriques 4.1, 4.2, à l'origine avec une demande de mise en accès direct du médicament. On avait déjà vu ce médicament en mars 2010 et nous avons prononcé une mesure d'instruction parce que les indications sont extrêmement nombreuses : ce sont les mycoses qui siègent à peu près partout. Pour ce qui concerne l'automédication, c'est-à-dire la mise en accès direct, seul l'intertrigo interdigito-plantaire est une indication acceptée.

Nous avons demandé au laboratoire de revoir ces indications, en précisant qu'à priori, nous n'accepterions que l'intertrigo interdigito-plantaire. On leur avait demandé de justifier l'usage à partir de six ans puisque je vous rappelle qu'en accès direct, on demande à ce que ce soit au-delà de 15 ans en général.

Le laboratoire nous a répondu que finalement, il retirait sa demande de mise en accès direct et maintenait le 4.4 et le 4.5 pour lesquels il y a un avis favorable.

C'est un avis favorable concernant le retrait de la demande : il ne sera pas mis en accès direct. Quant au 4.5, il s'agit d'un problème identique à celui qui a été soulevé tout à l'heure : les interactions avec les anticoagulants oraux.

Est-ce qu'on fait un sursis à statuer en attendant un nouveau libellé de cette rubrique ? Est-ce qu'on prend l'initiative de modifier en disant qu'il s'agit uniquement les interactions avec les anti-vitamines K ? Est-ce qu'on donne un avis favorable en disant que tout va être réglé ultérieurement ?

Ce sera la même chose pour le produit suivant qui est Pevaryl.

**M. VITTECOQ** : C'est ce que l'on a dit tout à l'heure : on va voir assez vite pour modifier cela.

**M. LIARD** : C'était un avis favorable pour nous parce que ça ne posait pas de problème. Cependant, si on dit que maintenant, on modifie le 4.5 pour les interactions avec les anticoagulants... Est-ce que c'est un sursis à statuer ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : On va régler le problème autrement. On donne un avis favorable puis parallèlement, on va voir comment on peut faire. C'est juste une question de wording qui ne pose aucun problème.

**M. VITTECOQ** : Sur le fond du dossier, en termes de commission, cela ne change rien. C'est vraiment un problème de wording.

**M. LIARD** : Je rajouterai peut-être également qu'on ne sait pas aujourd'hui quelles sont les interactions potentielles avec les anticoagulants oraux non AVK.

En l'occurrence, ce qui a été étudié ici et ce qui est modifié, c'est l'INR : ce sont bien les interactions avec les AVK. L'interaction avec le Dabigatran – c'est le seul qui est concerné puisqu'il a un usage au long cours – n'a pas été étudiée ; on peut éventuellement le mentionner. En tout cas, c'est un anticoagulant oral, pour lequel il faut trouver une formulation, mais qu'il ne faut pas amalgamer avec des AVK parce que ce n'est pas la même chose.

**Mme DENNINGER** : Quand vous ferez la modification du texte pour les AVK, est-ce qu'on pourra les appeler par leur vrai nom, c'est-à-dire « antagoniste de la vitamine K » ? Pour l'AFSSAPS, ce n'est pas chic d'écrire « anti-vitamine K ». C'est l'habitude, mais ce n'est pas bien.

– **Pevaryl**

**M. LIARD** : Même chose pour le Pevaryl et même remarque. C'était une modification également du 4.5 pour lequel il y avait un avis favorable. Nous avons prononcé un sursis à statuer pour ce qui concernait l'avis du groupe « reproduction, grossesse, allaitement ». J'ai vu qu'il avait été adjoint : il sera approuvé à un autre moment de l'ordre du jour.

En tout cas, pour nous, c'était un avis favorable sur les 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9 et une mesure d'instruction pour le 4.2 qui était les indications plus spécifiques de Pevaryl.

– **Lysinade d'ibuprofène**

Le dernier produit est le Lysinate d'ibuprofène à 25mg en pastilles à sucer. C'est une nouvelle demande d'AMM dans l'indication de traitement symptomatique des maux de gorge. Le Flurbiprofène existe déjà en pastilles à sucer. C'est donc là une nouvelle forme d'ibuprofène dosée à 25 mg.

Ils ont fourni un essai thérapeutique portant sur 217 patients versus placebo. Le critère principal était la diminution de la douleur une heure après la prise du médicament.

Sur ce critère, le produit sort versus placebo avec une différence statistiquement significative d'un peu plus six millimètres. La question qu'on peut se poser est la pertinence clinique de six millimètres sur une échelle visuelle analogique.

En tout cas, ça sortait. Il est à noter, dans cet essai, que les résultats étaient tirés par le sous-groupe des angines bactériennes, puisque dans cet essai thérapeutique, les médecins faisaient un streptotest et traitaient comme si c'était des angines bactériennes avec des antibiotiques. Dans ce sous-groupe, il y a un soulagement supérieur par l'AINS qui tire globalement le résultat de l'essai par la positivité.

Or, ce n'est pas le positionnement du produit tel qu'il est demandé puisqu'il est demandé dans l'indication des traitements symptomatiques des maux de gorge (sans préciser s'ils sont aigus ou importants) et en automédication, c'est-à-dire dans une population qui n'était pas celle qui était l'objet de l'essai thérapeutique.

Pour cette raison et d'autres, il n'y avait pas de données de pharmacocinétique, notamment en usage avec une antibiothérapie. Le choix de la dose de 25 mg n'était pas justifié dans le dossier qui nous a été fourni. Il y avait une comparaison versus placebo, mais on aurait pu poser la question d'un autre comparateur : le Flurbiprofène qui existe déjà sur le marché et éventuellement du paracétamol per os.

En tout cas, l'absence de comparateur n'est pas justifiée ; l'essai est conduit dans une population qui n'est pas celle de la population cible. Pour l'ensemble de ces raisons, nous vous proposons un projet de rejet à la demande d'AMM de ce nouveau médicament.

**M. VITTECOQ** : Cela me paraît sage. Je crois qu'il y a un certain consensus.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est une mesure d'instruction ou projet de rejet ?

**M. LIARD** : Une mesure de rejet.

**M. LECHAT** : Je reviens sur votre réflexion sur les antagonistes de la vitamine K. Ce sont des inhibiteurs de synthèse. Ce ne sont pas les antagonistes directs.

**Mme DENNINGER** : C'est le terme exact. Je ne l'ai pas oublié parce qu'on m'avait beaucoup reproché, dans le milieu de l'hémostase, d'avoir parlé d'anti-vitamine K. On m'a expliqué que c'étaient des antagonistes.

**M. LECHAT** : Non, ce ne sont pas des antagonistes, ce sont des inhibiteurs de synthèse de la vitamine K.

**Mme DENNINGER** : Non, ça bloque les enzymes du cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K.

**M. LECHAT** : Oui, ça bloque les enzymes de synthèse de la vitamine K. Ce sont des inhibiteurs enzymatiques. Ce ne sont pas des inhibiteurs de la vitamine K. Donc, le terme anti-vitamine K ne me choque pas.

**Mme DENNINGER** : On ne va pas discuter et perdre du temps là-dessus. Vous avez probablement raison.

**M. LECHAT** : On peut revoir, mais je suis un peu surpris que les hématologues fassent ce reproche.

**M. TRINH-DUC** : Je voulais revenir sur le Mycoapaisyl parce que M. LIEVRE, qui était obligé de partir, m'a demandé de faire une remarque sur les sept cas graves de patients pour lesquels l'INR a été augmenté. Est-ce qu'il y a d'autres médicaments de cette famille par voie locale qui sont en utilisation libre ?

**M. LIARD** : Oui. Je ne les ai pas tous en mémoire, mais effectivement, il y a un certain nombre de médicaments devant le comptoir dans l'indication intertrigo interdigito-plantaire. Je ne sais pas si on avait les mêmes types d'interaction relevés avec les AVK.

**M. TRINH-DUC** : Ce sont donc des médicaments qui sont utilisés aussi chez la personne âgée qui prend de façon, pas fréquente, mais en tout cas non négligeable, des anti-vitamines K. Est-ce qu'il faut être attentif ?

Sur une période du 1<sup>er</sup> mars 1997 au 30 septembre 2009 – certes, ça fait 12 ans – il y a eu 11 cas dont 7 graves inattendus avec des INR qui sont passés de 2 à 12 et le plus souvent des INR supérieurs à 15 avec les conséquences que cela entraîne.

La question est : ne faudrait-il pas revenir sur la famille des éconazoles qui sont devant le comptoir ?

**M. LIARD :** On avait déjà discuté de ce problème, mais on va le vérifier. Cela concernait l'utilisation du produit sur de larges surfaces avec une occlusion ; c'est-à-dire des patients qui étaient en décubitus et souvent grabataires, pour lesquels il y avait des conditions d'occlusion. C'était donc un passage systémique qui était majoré.

En ce qui concerne l'usage dans l'intertrigo interdigito-plantaire, c'est-à-dire des petites surfaces et des surfaces non suintantes, on a probablement un passage systémique beaucoup plus faible. Dans la seule indication retenue dans les conditions d'automédication, cela ne nous semblait être un vrai risque. En revanche, on a mis dans le RCP les risques liés à l'usage sur des étendues assez grandes et dans des conditions d'occlusion.

Je ne sais plus exactement comment c'est formulé, mais je vais vous le retrouver.

**M. VITTECOQ :** Le RCP et la notice aussi. L'important dans l'automédication, c'est la notice.

**M. LIARD :** Cette modification n'est pas notée parce qu'on l'avait approuvée précédemment, je crois.

**M. VITTECOQ :** Comment tranche-t-on ? La question que tu soulèves est le risque que peut représenter l'automédication.

**M. TRINH-DUC :** C'est l'association fréquente entre un topique largement utilisé, associé avec un médicament qui ne l'est pas moins, avec des situations à risques ou en tout cas des effets secondaires qui sont non négligeables. Je ne sais pas si l'on peut continuer à le laisser comme cela. Je sais bien que c'est rare et qu'il y a des précisions, mais malgré tout, les conséquences peuvent être dramatiques. J'imagine que les produits de cette famille devant le comptoir sont manifestement nombreux ; il n'y a pas que l'iconazole.

**M. VITTECOQ :** Je propose que ce soit revu par rapport à la PV pour savoir l'importance du phénomène. Ensuite, on verra ce qu'il faut faire.

**M. TRINH-DUC :** Au moins, demander à la pharmacovigilance d'y regarder un peu plus près pour voir si ça remonte ou pas.

**M. LIARD :** On peut mettre à l'ordre du jour du groupe de travail le problème de l'interaction de ces médicaments dans l'indication qui est retenue pour nous en automédication, ainsi que le risque d'interaction avec les anti-vitamines K. On peut faire un travail sur ce sujet en collaboration avec le département de pharmacovigilance.

**M. SCHVED :** Il y a un autre problème qui reprend la discussion de tout à l'heure sur les antagonistes de la vitamine K et les nouveaux anti-thrombotiques. On a très facilement l'effet délétère parce qu'on a l'INR. Les nouveaux anti-thrombotiques ont été développés sans surveillance biologique

Les interactions, nous les connaissons puisqu'elles sont liées au déplacement entre la forme libre et la forme liée. On va très vite voir les interactions avec les anti-vitamines K, alors qu'il faudra des accidents thérapeutiques pour qu'on puisse voir les interactions avec les nouveaux anti-thrombotiques.

**M. VITTECOQ :** Donc, vous revoyez cela en groupe de travail.

- **Médicaments de Nutrition, Hépatogastroentérologie**

- **Pinavérium Biphar**

**Evaluateur de l'Afssaps :** C'est juste une demande de modification de plusieurs rubriques du RCP pour des produits à base de bromure de pinavérium (spasmolytiques).

On a donné des avis favorables pour la plupart des rubriques. En 4.2 pour l'ajout d'une information sur la population pédiatrique ; en 4.4 et 4.8 pour un ajout pour les atteintes œsophagiennes en cas de mésusage ; en 4.6 une modification du libellé proposée ; en 4.7, 4.9, 5.3 des rubriques intitulées « sans objet » qui sont maintenant renseignées ; et en 5.2 une précision sur la cinétique.

Le seul avis défavorable concerne les interactions où la cellule « interaction » refuse les interactions négatives que proposaient le laboratoire puisqu'elle estime que cela n'a pas à figurer en 4.5. Elle retient uniquement une association à prendre en compte avec les médicaments atropiniques.

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

*Vote : Approuvé à l'unanimité.*

▪ **Groupe de Travail Sécurité Virale**

**Evaluateur de l'Afssaps :**

Je ne sais pas si vous avez des questions particulières. Nous n'avons pas eu de grandes discussions autour des dossiers. Ce sont essentiellement des variations, soit pour des ajouts de producteurs, soit pour des actualisations de données.

Les médicaments à base de pancréatine de pancréas de porc font l'objet d'un suivi depuis plusieurs années : L'Afssaps demande d'améliorer le process pour les virus nus et d'améliorer les contrôles virologiques qui sont faits au regard de certains virus.

On a plusieurs dossiers : relatifs à des médicaments qui contiennent de l'héparine, et qui se rattachent à la problématique des héparines d'origine porcine. Ils répondent entre autre à la demande de l'agence suite à la crise de 2008 : d'une part, il y avait eu des contaminations par du CSS, côté qualité pharmaceutique, et d'autre part, on s'était reposé la question de potentielles contaminations croisées avec des produits ruminants. On a donc demandé aux firmes de mettre en place des mesures pour améliorer la sécurisation sur les risques de contamination croisée.

Le reste n'a pas fait l'objet de grande discussion en séance. On n'a pas de problématique particulière sur les dossiers qui ont été évalués.

**M. VITTECOQ** : S'il n'y a pas de commentaires, on va dire que c'est approuvé.

*Vote pour l'ensemble des dossiers : Approuvé à l'unanimité.*

**M. TRINH-DUC** : Par rapport aux connaissances mutuelles, c'était uniquement la traduction qu'il fallait valider parce que sur le document à propos du Zoloft, la Sertraline, ils font référence aux associations non recommandées et il y a la fenfluramine.

Est-ce que ça doit rester ou pas ? Parce que ça n'existe plus si je ne m'abuse. Est-ce que dans la traduction, on doit laisser ce genre de produit ou on ne peut pas y toucher ?

**M. LECHAT** : Normalement, en ce qui concerne les traductions, dans les reconnaissances mutuelles, on ne peut pas changer grand-chose. Il faut vérifier que ce n'est pas une erreur de traduction parce que tu as raison : il n'y a plus de fenfluramine sur le marché.

Attention, cela dépend de ce qu'on entend par « fenfluramine » parce que la fluoxétine est une fenfluramine. La fenfluramine est un dérivé trifluoré. Il y a beaucoup de produits, il y a plus de 300 dérivés fenfluraminiques.

Il faut vérifier cela. C'est à quelle page ?

**M. TRINH-DUC** : Je ne sais pas parce que dans mon format, ce n'est pas numéroté.

**M. LECHAT** : On ne les a pas en papier. C'est la version informatique. On va examiner ce point. C'était sur le Zoloft.

**M. TRINH-DUC** : J'en avais une autre sur le paracétamol à propos du paracétamol injectable. Ils ont repris la rubrique surdosage de la voie orale, où ils disent, par exemple, qu'en cas de surdosage il fallait une hospitalisation, alors qu'il s'agit d'un médicament à usage uniquement hospitalier. L'adaptation du RCP à ce type de produit me paraît plus en rapport avec celle de la voie orale que celle de la voie injectable, pour le paracétamol injectable.

**M. DETILLEUX** : Pure question de forme et dénomination.

J'ai relevé avec intérêt que dans la liste des médicaments génériques qui font partie de cette validation dans le cadre des procédures européennes décentralisées et des reconnaissances mutuelles, tous les génériques, à l'exception d'un seul, ont comme nom le nom de la DCI suivi du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Je me suis amusé à regarder et on y trouve des perles.

Dans le compte rendu de notre groupe de travail « dénomination », je vois le propranolol injectable, un médicament d'usage ultra spécialisé, souvent dans une atmosphère confinée à l'urgence. Il y a des corridors de propranolol, ce qui n'est pas une nouveauté, et un énième générique. . Le titulaire de l'AMM propose un nom de fantaisie qui fait l'objet d'un avis défavorable : Iscard.

Est-ce bien raisonnable, alors qu'au niveau européen, sagement, on adopte de façon quasi systématique une dénomination qui est la DCI et suivi du nom du titulaire de l'autorisation, de cultiver dans des conditions surprenantes des noms de fantaisies chez nous ?

Est-ce qu'on ne devrait pas essayer de régler ce problème de ne pas accepter, pour des génériques d'utilisation très ancienne, en plus de l'utilisation spécialisée dans des atmosphères d'urgence, des noms de fantaisies ? En l'occurrence, ils ont été refusés par le groupe non pas en raison des circonstances, mais en raison d'une proximité trop grande avec d'autres produits comme l'Isocard ou l'Icaz.

**M. VITTECOQ** : Suivre l'exemple de l'Europe, c'est cela finalement.

**M. DETILLEUX** : Il y a un aspect réglementaire.

**M. LECHAT** : On est d'accord avec toi là-dessus. Est-ce qu'on peut imposer DCI + nom de laboratoire à tous les génériques ?

On va poser la question. C'est du domaine du réglementaire. Est-ce qu'on peut interdire des noms de fantaisie ou pas ? Je ne sais pas.

**M. DETILLEUX** : Comme d'habitude, il y a les précédents. Bien entendu, c'est une mesure de bon sens qu'on pourrait prendre, par voie réglementaire et un peu autoritaire.

Le problème est tous ces noms de fantaisie qui ont été acceptés avant. La question est : est-ce qu'on doit se sentir à ce point prisonnier pour prendre une mauvaise décision à partir d'une mauvaise décision antérieure ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Actuellement, le Code de la Santé publique prévoit qu'un médicament peut avoir comme dénomination soit un nom de fantaisie, soit le nom de la DCI + nom du laboratoire. Il n'y a pas de distinction générique/non-générique. Il faudrait modifier les textes parce qu'aujourd'hui, on ne pourrait pas imposer à un générique d'avoir un nom en DCI + nom du laboratoire.

**M. VITTECOQ** : C'est le moment de faire des propositions, c'est la période, c'est la saison. On peut porter cela à l'ordre du jour du groupe 1 des Assises, si tu le souhaites. Il faudrait construire un argumentaire.

**M. DETILLEUX** : Je conçois qu'il y ait un véritable obstacle réglementaire parce qu'il est dans nos habitudes de tenir compte des décisions antérieures.

Il y a un autre problème qui est le cas particulier des médicaments d'automédication et des différentes variantes. Là encore, on pourrait en même temps, une bonne fois, se poser la question de la dénomination de ces médicaments.

**M. VITTECOQ** : Pour le groupe « homéopathie », j'avais une question sur la Jénovérine parce qu'il y a toute une discussion, des allers et retours avec l'âge où on peut le prescrire. Cela a abouti à « ne pas administrer chez l'enfant moins de 30 mois sans avis médical ». Après, je vois : « avis favorable pour l'utilisation sur avis médical sur l'enfant de un an à 30 mois ».

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le laboratoire a demandé que son médicament puisse être utilisé chez les enfants de moins de 30 mois sur avis médical ; alors qu'on avait prévu de ne l'utiliser qu'à partir de 30 mois.

Donc, on a réexaminé la demande du laboratoire et les médecins du groupe ont été d'accord pour que ce soit utilisable chez l'enfant de moins de 30 mois sur avis médical. Toutefois, il n'y a pas d'indication chez l'enfant de moins d'un an. En fait, ce sera réservé à l'adulte et l'enfant à partir d'un an et sur avis médical entre un an et 30 mois.

**M. VITTECOQ** : Le deuxième point concerne des indications : la convalescence. Je trouve que « croissance » est un mot fort. « Croissance », « hormones de croissance » : je ne suis pas sûr que ce soit la place de l'homéopathie. Puis : « la fatigue chez l'enfant de moins 30 mois ».

**Evaluateur de l'Afssaps** : Au départ, on avait dit qu'on ne voyait pas la justification de l'utilisation chez l'enfant de moins de 30 mois. Le laboratoire a versé un petit argumentaire justifiant que cela pouvait être utilisé chez l'enfant de moins 30 mois sur avis médical. C'est pour cela qu'on est d'accord sur le fait qu'il y ait un avis médical.

**M. VITTECOQ** : Je comprends que le groupe soit favorable. Est-ce que la commission est obligatoirement favorable à la prescription de l'homéopathie dans cette indication chez l'enfant de moins de 30 mois ?

Personnellement, je ne suis pas favorable.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Si vous n'êtes pas favorable, on maintient ce qu'on avait décidé initialement.

**M. LIARD** : Le problème est de savoir s'il y a une indication. Joker, pour ma part.

**M. VITTECOQ** : Je suis contre parce que des signes de fatigue chez l'enfant de moins de 30 mois, c'est nul. Il vaut mieux dire qu'il n'y a pas d'indication même sur avis médical chez l'enfant de moins de 30 mois.

Si vous n'avez pas d'autres questions. On considère que le reste est approuvé ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je vais modifier en conséquence. On est bien d'accord : il n'y aura pas d'indication chez l'enfant de moins de 30 mois

**M. DIQUET** : Quelle était l'expression définitive ? Il n'y aura pas d'indication à moins de 30 mois.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Le médicament va être réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 mois et il y aura une contre-indication chez l'enfant de moins de 30 mois.

**M. DIQUET** : Oui, c'est bien ce que je craignais un peu. Dès lors qu'on a le mot « réservé à », que l'on ajoute « contre-indiqué chez », cela renforce l'intérêt du produit en le valorisant sur un effet que, par ailleurs, il n'a pas démontré.

**M. VITTECOQ** : En soulevant le débat, je n'ai pas demandé que ce soit contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois. D'ailleurs, je suis assez convaincu qu'il y a des médecins homéopathes qui l'utiliseront chez l'enfant de moins de 30 mois puisqu'ils étaient favorables dans le groupe. Sur le fond, je ne crois pas qu'on puisse le labéliser.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Si vous dites que le médicament peut être utilisé par des médecins chez l'enfant de moins de 30 mois, cela revient au même de dire qu'il peut être administré sur avis médical.

**M. RICHE** : Il n'y a pas de publication, mais cela ne veut pas dire que l'utilisation hors AMM est déontologique. Dans la rubrique indication, l'histoire de la fatigue de l'enfant disparaît. Cela ne correspond à rien.

**M. VITTECOQ** : C'est un deuxième débat. A l'heure actuelle, le médicament n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois, c'est ça ?

Le laboratoire voulait obtenir qu'on puisse le prescrire chez l'enfant de moins de 30 mois. On dit non, on reste sur le statut antérieur. On dit non à la labellisation chez l'enfant de moins de 30 mois. L'argumentaire n'est pas suffisant.

Le deuxième point que je soulevais était le trouble de croissance parce que le trouble de croissance chez l'enfant est encore un autre débat. A ce moment, si on retire la croissance et la fatigue, il reste la convalescence.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je voudrais juste dire une chose sur la situation du dossier. En fait, l'AMM a été envoyée en projet aux laboratoires. Donc, c'est en réponse à l'envoi du projet que le laboratoire nous a fait la remarque qu'il souhaitait que son médicament puisse être utilisé chez les enfants de moins de 30 mois sur avis médical.

Nous avons préparé l'AMM en disant que le médicament était réservé à l'adulte et l'enfant à partir de 30 mois, étant sous-entendu que pour nous, il n'y avait pas d'indication chez l'enfant de moins de 30 mois. Donc, le laboratoire est revenu avec un argumentaire.

**M. VITTECOQ** : On maintient notre position : en dessous de 30 mois, l'argumentaire n'est pas suffisant.

Le deuxième élément est que « trouble de croissance » attire mon attention. Un petit enfant de moins de 30 mois qui a un trouble de croissance est un vrai problème médical qui justifie un diagnostic et une prise en charge.

Donc, si la maman ou le papa a envie que son enfant grandisse plus vite, qu'il lui donne ce qu'il veut, on s'en moque. Cependant, s'il y a un vrai trouble de croissance, il peut y avoir une perte de chance ; c'est clair. Si l'enfant décroche de la courbe de croissance, une prise en charge est justifiée.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Est-ce qu'on ne peut pas le rajouter dans les mises en garde ?

**M. VITTECOQ** : Non, c'est dans l'indication parce que le mot « croissance » attire mon attention.

**Evaluateur de l'Afssaps** : L'indication a déjà été validée par la commission d'AMM.

**M. VITTECOQ** : On peut revenir dessus.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'était le groupe du 2 décembre 2010. Donc, elle a dû passer en commission en janvier, je pense.

**M. VITTECOQ** : Parce qu'en général, j'en vois toujours. C'est pour cela que j'ai été interpellé. Quand je les vois, je filtre un peu.

**Evaluateur de l'Afssaps :** C'est un médicament en cours de réévaluation. C'est un médicament qu'on voit dans le cadre de la validation.

**M. VITTECOQ :** Vous me rassurez.

**Evaluateur de l'Afssaps :** C'est parce qu'on a vu la partie clinique et la partie toxicologique en 2006. Pour ces deux parties, le laboratoire a un avis favorable. A la suite de cela, il nous a déposé un dossier pharmaceutique. C'est pour cela qu'au niveau clinique, le dossier est assez ancien.

**Mme DENNINGER :** Rappelez-vous l'Oscilloccinum : de même, vous aviez supprimé l'indication « prévention de la grippe », pour perte de chance des personnes qui éviteraient de se faire vacciner pour prendre de l'Oscilloccinum.

**M. VITTECOQ :** Ce que je trouve difficile dans le débat sur la croissance est que c'est vraiment quantifiable. C'est-à-dire qu'il y a les courbes de croissance dans tous les carnets de santé. Un parent qui se pose des problèmes sur la croissance : c'est vraiment un acte médical.

**Mme DENNINGER :** Vous souhaiteriez que l'indication soit modifiée ?

**M. VITTECOQ :** Sur le critère qu'un trouble de croissance... Ou alors il faudrait marquer « constaté sur les courbes de croissance... ». On ne va pas marquer tout ça.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Il y a un dossier clinique qui est basé sur les références bibliographiques pour justifier que chacune des souches qui font partie de la composition est bien justifiée dans l'indication revendiquée, et ce dossier clinique a été évalué par les médecins.

**M. VITTECOQ :** Si au niveau du groupe, l'industriel argumente sur la croissance qu'on veut retirer, qu'il nous donne un argumentaire clair. A ce moment, on sera assez strict parce qu'il faut des données cliniques.

**M. LECHAT :** Dans le dossier « clinique » des médicaments homéopathiques, il n'y a aucune donnée clinique. Ce sont simplement des articles et des avis de médecins homéopathes, mais il n'y a pas de données cliniques et encore moins de données comparatives.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Je voudrais rajouter une information. Depuis que Mme DEGUINES est remontée dans les étages, elle m'a demandé de diffuser cette information sur la sécurité de l'emploi des antipsychotiques chez les patients âgés déments. Je pense que c'est ce dont elle parlait tout à l'heure : c'est de décembre 2008, et c'est sur le site de l'agence.

**M. VITTECOQ :** Le reste de l'ordre du jour est l'approuvé.

## **MEMBRES PRESENTS :**

### **Président :**

M. Daniel VITTECOQ

### **Vice-président :**

Mme Véronique ANDRIEU

<b>MEMBRE TITULAIRE</b>	<b>MEMBRE SUPPLEANT</b>
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Michel DETILLEUX	
M. Bertrand DIQUET	M. Bernard ROUVEIX
M. Jean DOUCET	
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. Christian JACQUOT	
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Charles MASSON	
M. Jean-Louis PRUGNAUD	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	M. Thierry TRENQUE
M. Jean-François SCHVED	
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
<b><u>REPRESENTANTS DES ACADEMIES</u></b>	
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN

### **Membres de droit**

Le Directeur général : Monsieur Dominique MARANINCHI

Représentant : Monsieur Philippe LECHAT

### **Invitées : HAS**

Mme Michelle DOYON

Mme Valérie IZARD

### **Participants de l'Afssaps**

M. Pierre DEMOLIS

### **Dossier : Les Biosimilaires**

Mme Catherine FAUCHER (Agence de Biomédecine)

