

Commission d'AMM du 6 décembre 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 16 minutes.

M. VITTECOQ : Bonjour à tous.

Evaluateur de l'ANSM : Les liens d'intérêt ont été décelés avant la séance. La particularité, aujourd'hui, est que l'on fait également l'ordre du jour de la commission de la fois dernière qui a été reportée en l'absence de quorum. L'ensemble des membres a été prévenu de ses liens d'intérêt. Je les rappellerai, comme à chaque fois, au fur et à mesure du déroulé de la séance.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission 527 du 8 novembre 2012 et de la réunion de la commission 528 du 22 novembre 2012**

M. VITTECOQ : Nous devons approuver deux ordres du jour : les séances 527 et 528. Pour cette dernière, nous n'avons pas le quorum.

On approuve le 527. Est-ce qu'il a des commentaires sur le procès-verbal ?

M. CARON : Je n'étais pas là. Je vous prie de m'en excuser. M. THERY a parlé de la nouvelle indication du Xarelto. Je ne peux qu'être d'accord avec lui.

M. VITTECOQ : C'était un long débat sur l'ébauche de la commission 528 puisque l'on avait une présentation et tout.

M. CARON : L'indication n'est pas le traitement des embolies pulmonaires chez l'adulte. J'en suis désolé. Les antivitamines K n'ont pas cette indication et sont préconisés « en relais de l'héparine ». L'indication exacte est effectivement en relais de l'héparine. Il est dangereux de laisser un tel raccourci dans l'indication du Xarelto. Je soutiens tout à fait la réflexion de M. THERY. C'est une erreur que nous laissons une telle indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Xarelto.

On est tellement sourcilleux pour décortiquer des indications qu'ils en deviennent d'ailleurs incompréhensibles parfois. Là, le libellé est tellement simple. Il est tellement évident compte tenu du *design* de l'étude. Je ne comprends pas que l'on puisse adopter un tel raccourci dans les indications du Xarelto dans l'embolie pulmonaire.

M. VITTECOQ : Si vous êtes d'accord, M. CARON, on va marquer cela. On va le faire apparaître dans le compte rendu mais vous n'êtes qu'une voix de plus dans le débat que l'on a eu la dernière fois.

On considère que le 527 est approuvé.

Evaluateur de l'ANSM : Le 528 est très court. L'ordre du jour de la séance avait été publié sur internet. On a fait un procès-verbal qui dit que suite à la présentation des dossiers examinés par le *Committee for Medicinal Products for Human use* (CHMP) – point qui n'était pas délibératif mais d'information – on a constaté l'absence de quorum. En conséquence, les dossiers à l'ordre du jour de la séance sont reportés à celle d'aujourd'hui sans condition de quorum. Aujourd'hui, cela ne nous pose pas de problème puisque nous avons le quorum. On a listé tous les dossiers reportés.

M. VITTECOQ : Ainsi, si vous n'avez pas de commentaires sur ce bref compte rendu, on considère qu'il est approuvé.

- **Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD) de médicaments**

M. VITTECOQ : Nous avons vu un antibiotique qui est le Zinforo (ceftaroline) ; un de plus qui est indiqué dans l'infection compliquée de la peau et des tissus mous et les pneumonies communautaires. Il y a plutôt

un intérêt sur les Gram+. Ce n'est pas vraiment une révolution. On n'est pas dans la grande innovation antibiothérapeutique. On attend, hélas.

Compte tenu que c'est en perfusion, et dans la stratégie de limitation de l'usage des antibiotiques au maximum, pour l'instant, il est sur une Prescription Hospitalière (PH). A mon avis, c'est simple. De toute façon, c'est une perfusion. Si vous n'avez pas de commentaires, on considère que c'est ainsi. C'est ce que souhaitait le groupe de travail.

Après, on a discuté d'un dossier assez compliqué. On l'a déjà eu en présentation en retour du CHMP présenté par M. DEMOLIS : c'est le Revestive. Ce médicament est utilisé en perfusion dans le traitement du grêle court afin de favoriser l'absorption intestinale. Il semble que ce soit réellement efficace. En tout cas, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée. En fait, il est utilisé dans le traitement des malabsorptions digestives et du grêle court. Une fois que cela a été dit, pour les conditions de prescription et de délivrance, on a été un peu embarrassé. Les grêles courts, en pratique, sont plutôt dans les circuits. C'est un traitement prolongé. Ce sont tous les circuits de la nutrition parentérale. C'est un circuit assez bien organisé, en tout cas en Ile-de-France, mais aussi au niveau national.

Le problème est comment cela se traduit au niveau ordinal. Ainsi, on a dit prescription hospitalière d'abord. Ça partira de l'hôpital. De toute façon, c'est assez logique. C'est réservé aux hépato-gastroentérologues. Il y a un problème qui ne me paraît pas totalement clair, ce sont les nutritionnistes. De temps en temps, il y en a qui sont gastroentérologues. Je ne sais ce que vous en pensez, M. BIGARD. A priori, on part sur l'hépatogastroentérologie puis on verra bien. En faisant un peu la liste, si l'on regardait les centres de nutrition parentérale, ça part majoritairement de l'hépatogastroentérologie. Vous voulez commenter ?

M. BIGARD : Ce n'est pas un hépatogastroentérologue qui le tient. Il a le diplôme d'ailleurs. C'est un ancien mais qui a servi dans la nutrition. C'est souvent ainsi. Ces gens ont fait de l'hépatogastroentérologie et pris une surspécialisation en nutrition entérale et parentérale. Le but du médicament, c'est quand même d'éviter la parentérale.

M. VITTECOQ : On est dans ces circuits-là.

M. BIGARD : Absolument à 100 %.

M. VITTECOQ : L'exemple que vous donnez va bien avec la réflexion que l'on a eue. Même si ce n'est pas un hépatogastroentérologue, il a au moins une carte.

M. BIGARD : Dans tous les centres que je connais, c'est ainsi.

M. VITTECOQ : On a regretté un peu – je ne sais pas très bien comment on l'a dit dans le procès-verbal – qu'il n'y ait pas vraiment de centres de référence. Sur le fond, on part sur un truc qui est assez innovant. On espère que son bon usage va être suivi de façon attentive.

M. BIGARD : Normalement, il y a sept centres de référence en nutrition parentérale chez l'adulte à domicile.

M. VITTECOQ : Tous les patients sont captés dans ces centres de référence ?

M. BIGARD : La nutrition parentérale à domicile coûte extrêmement cher. Pour qu'ils soient pris en charge, il faut passer par les centres de référence. Autrement, c'est extrêmement coûteux comme technique. Par conséquent, les gens passent par des centres de référence.

M. VITTECOQ : Ainsi, on a bien fait.

M. BIGARD : Il y a tout un circuit de distribution des flacons de parentérale pour que ça soit gardé au frais. Il y a tout une éducation du patient et tout. C'est très compliqué.

M. VITTECOQ : Je crois qu'il y a un consensus alors.

Ensuite, nous avons le Pixuvri (pixantrone). C'est pour le traitement du lymphome. Je crois que M. DEMOLIS nous avait raconté aussi l'histoire. Pour nous, c'est une PH.

Mme BONGRAND : C'est même une Réserve Hospitalière (RH), non ? C'est réservé à l'usage hospitalier.

M. VITTECOQ : On l'a aligné sur les autres dérivés. Donc, on a mis PH.

Mme BONGRAND : « Dans ce contexte, le groupe recommande, à ce stade, que le produit soit réservé à l'usage hospitalier... »

M. VITTECOQ : « Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang. » C'est-ce que l'on met pour tous les traitements des lymphomes.

Mme BONGRAND : Oui, mais c'est réservé à l'usage hospitalier. C'est d'ailleurs marqué deux lignes au-dessus. C'est bien une RH aussi puisque c'est injectable.

M. VITTECOQ : « Dans ce contexte, le groupe recommande, à ce stade, que le produit soit réservé à l'usage hospitalier et aux médecins spécialisés en hématologie et compétents en maladie du sang, en liste 1, prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie. » Donc, à mon avis, c'est bon.

Un corrigendum est joint et le précise ; lire : « Réservé à l'usage hospitalier... » au lieu de « Liste 1, prescription hospitalière... » Donc, c'est une RH. C'est écrit plus clairement.

Mme BONGRAND : Ce n'est pas pareil du tout.

M. VITTECOQ : On est tous d'accord ?

M. ALBIN : Pouvez-vous me rappeler la nuance entre RH et PH ? Je voudrais être d'accord mais je n'ai pas saisi la nuance.

Mme BONGRAND : Une PH est une prescription hospitalière mais elle n'est pas forcément administrée en milieu hospitalier tandis qu'une RH, c'est prescrit et administré en milieu hospitalier (ne sort pas de l'hôpital). Pour la prescription hospitalière, la prescription est faite par un hospitalier mais la délivrance peut se faire en ville. Le patient est à domicile. Pour la réserve hospitalière, le patient est à l'hôpital.

M. ALBIN : La prescription est faite par un médecin habilité à l'hôpital. La prescription, la délivrance et l'administration doivent se faire à l'hôpital.

Mme BONGRAND : ... et l'utilisation. Une délivrance peut se faire à l'hôpital. C'est le cas de rétrocession. Le malade n'est pas forcément hospitalisé tandis qu'une réserve hospitalière, tout le circuit est à l'hôpital (la prescription, la délivrance et l'administration).

M. VITTECOQ : Vous êtes d'accord avec cela ? La précaution que l'on a mis, d'ailleurs, après, c'est : « La restriction à l'usage hospitalier pourra être réévaluée en fonction de données complémentaires qui seront ultérieurement fournies par la firme. » A la limite, l'avenir du dossier pourra peut-être nous montrer que ça peut être pratiqué en dehors de l'hôpital. Pour l'instant, il est réservé à l'hôpital. Ainsi, on est tous d'accord.

C'est quasiment la même chose pour l'Adcetris qui est aussi un monoclonal dans le traitement des lymphomes après greffe. Est-ce que l'on a bien verbalisé ? C'est une RH. A mon avis, il faudrait dire la même chose, le corrigendum joint est en effet valable sur les deux produits.

Enfin, nous avons réévalué le Riamet qui était en réserve hospitalière par excès de prudence française. On était quasiment les seuls à avoir cette attitude. C'est un produit largement utilisé à l'heure actuelle. Il est extrêmement important dans le traitement du paludisme. Donc, il rejoint la liste 1, ce qui est plus que nécessaire. Si vous n'avez pas de commentaires, on considère que c'est approuvé.

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

M. BAKCHINE Pour l'essentiel, ce sont des alignements et des ajustements d'informations dans le RCP. C'était le cas pour la carbamazépine et l'Emlapatch.

Pour le botox, en revanche, c'était une demande d'extension d'indication sur le traitement des troubles vésico-sphinctériens d'origine non neurologique. Il y avait une proposition de rejet dans la mesure où il y avait un problème sur la dose active. La dose recommandée de 100 unités ne semblait pas offrir le meilleur rapport sécurité bénéfique / risque.

Par conséquent, on a fait une proposition d'avis non favorable en demandant que la firme fasse davantage de propositions avec la dose de 50 unités. Notamment, il y avait des effets doses dépendants très nets sur les effets indésirables (risque de rétention donc d'indication secondaire de cautérisation vésicale). Les risques sont plus importants chez le sujet âgé. Ainsi, il nous a semblé que cette demande ne pouvait pas être acceptée en l'état.

Après, il y a toute une série de demandes de mise à jour des rubriques d'information concernant des génériques qui demandent à être alignées sur le verum. C'est le cas pour la gabapentine et l'olanzapine. Ces demandes-là, a priori, ne posaient pas de problème.

En revanche, il y a des demandes de modification de l'information portant sur un certain nombre de produits. J'ai eu un petit souci avec deux demandes qui portent sur le Solian et sur le Tiapridal. Il s'agit de deux neuroleptiques de la même compagnie (Sanofi Aventis). Il s'avère que ces demandes portent des variations qui ne sont pas homogènes entre les deux produits alors qu'il n'y a pas de raison pour qu'elles ne le soient pas.

L'exemple qui m'a le plus frappé concerne l'utilisation dans le Parkinson. Pour le Tiapridal, il est marqué en page 168 : « En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson ».

Le Solian est un traitement autrement plus incisif. Je crois que c'est pages 121, 122. Il y a quelque chose qui porte sur les sujets âgés déments. On trouve un petit peu plus loin pour les populations spéciales : « Comme tout autre antidopaminergique, l'amisulpride doit être utilisé avec précaution chez le parkinsonien en raison d'un risque de détérioration de la maladie. L'amisulpride ne devrait être utilisé que si le traitement neuroleptique est indispensable ».

Ainsi, je pense qu'il faut, pour le moins, homogénéiser les deux demandes. Personnellement, je suis favorable à dire que tout simplement, l'utilisation de ces produits est déconseillée chez les patients parkinsoniens. Ce, d'autant plus qu'il y a une molécule qui a l'AMM dans cette indication (la clozapine).

Evaluateur de l'ANSM : Ce dossier a été retiré de l'ordre du jour. Il sera présenté à la fois qui suit. Néanmoins, on fera part de vos commentaires.

M. BAKCHINE : De la même manière, j'ai le même problème pour la rubrique portant sur les patients âgés déments. Dans les deux demandes de mise à jour, il y a un très long paragraphe concernant l'usage des antipsychotiques atypiques. Dans la manière dont les choses sont formulées, en gros, on détaille en long, en large et en travers le fait que les antipsychotiques atypiques augmentent le risque de mortalité. A la fin, on voit une petite phrase du genre : des études épidémiologiques suggèrent que comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

La manière dont les choses sont présentées peut être assez trompeuse. Si on lit rapidement, on a le sentiment que les antipsychotiques atypiques sont, à la limite, plus dangereux que les neuroleptiques classiques, ce qui est loin d'être démontré surtout en l'absence d'études spécifiques. Il y a quelques études de morbidité-mortalité qui ont été faites, notamment en Grande-Bretagne. Elles ont montré que l'usage des neuroleptiques augmentait la mortalité et la morbidité de façon tout à fait nette.

Ce grand paragraphe donnant des informations sur les antipsychotiques atypiques, je ne suis pas sûr qu'il soit utile. Il faudrait qu'il soit au moins résumé. Il me semble que la seule phrase qui est justifiée est celle qui dit qu'effectivement, l'usage des neuroleptiques chez les sujets âgés déments n'est pas, sauf exception, recommandé. Ensuite, il faudrait également introduire les éléments obtenus de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui recommandent un usage avec la posologie la plus faible et la plus courte possible. Cela n'apparaît à aucun moment dans la totalité de ce RCP.

Pour le moins, les modifications mériteraient d'être sérieusement revues sur ces deux points. Il y en a peut-être d'autres. En tout cas, ce sont ceux que j'ai remarqués.

M. VITTECOQ : On est en nationale ?

M. BAKCHINE : Absolument, c'est pour cela que je pense que c'est tout à fait le lieu et la place pour faire ces remarques-là.

Evaluateur de l'ANSM : Ils ne nous ont pas dit pourquoi cela doit être reporté. Ceci dit, on va leur faire part des commentaires.

Evaluateur de l'ANSM : En tout cas, pour le Tiapridal, M. BAKCHINE, on en parlera au prochain groupe du 20 décembre suite au comité technique de pharmacovigilance sur le rapport bénéfice / risque.

M. BAKCHINE : En tout cas, je ne vois pas de raisons majeures pour lesquelles les libellés de ces deux molécules, qui appartiennent à une même classe, ne sont pas homogènes sur ces plans qui sont des risques généraux aux produits.

Pour le dropéridol, c'est pareil. C'est une demande d'ajustement qui ne devrait pas poser de problèmes. Particulièrement, je n'en avais pas.

Evaluateur de l'ANSM : C'est une demande d'AMM pour un générique (un nouveau dosage).

M. BARRE : J'ai une question concernant la demande d'alignement des génériques sur le résumé des caractéristiques du produit novateur. Pour moi, quand un médicament avait le statut générique, son résumé des caractéristiques du produit était systématiquement aligné sur le produit novateur. Quand je lis la demande, on a l'impression qu'il y a des génériques qui se promènent avec des RCP différents de ceux du produit novateur. Je ne comprends pas la demande.

M. GARDETTE : Quand le RCP du princeps évolue, les génériqueurs doivent soumettre une Demande de Modification de l'Information (DMI) de manière à être alignés. En fait, les RCP sont en mouvement permanent.

M. BARRE : Donc, c'est une évolution du RCP du produit novateur.

M. GARDETTE : Exactement.

M. VITTECOQ : C'est toujours aligné sauf s'il y a une indication brevetée.

M. GARDETTE : Exactement. L'indication brevetée ne figure pas dans les indications du générique jusqu'à chute du brevet. A ce moment-là, la firme du générique peut demander de voir cette indication, qui lui avait été supprimée, rajoutée à son RCP.

M. MASSON : Ce n'est pas un an pour la nouvelle indication quand vous dites qu'il y a un brevet ?

M. GARDETTE : Tant que le brevet court.

M. MASSON : L'indication, ce n'est qu'un an supplémentaire, me semble-t-il, pour l'indication concernée.

M. REVEILLAUD : Je reviens sur la posologie du dropéridol dans les nausées en postopératoire. Je m'interroge un peu (page 2 en 4.2) sur les posologies adultes. On préconise les doses faibles (1,25). On dit bien, dans le traitement : les faibles doses sont en général suffisamment efficaces et si nécessaire, la dose pourra atteindre 2,5.

Dans la rubrique enfants, dans le traitement, on parle d'une posologie de 0,02 à 0,05. Les faibles doses sont déjà vraiment efficaces.

J'ai des patients qui ont douze, treize ans et qui font facilement 50 kilos. On en a pas de mal. Si l'on fait le calcul, on s'aperçoit que l'on est très vite à 0,05 x 50. On arrive très vite à 2,5. Est-ce que l'on n'aurait pas intérêt déjà, puisque l'on préconise des doses faibles, à suggérer une posologie à 0,020 à 0,025 – ce qui nous fait rester encore dans une fourchette faible – en disant que l'on peut monter jusqu'à 0,050, qui nous fait atteindre, pour des sujets relativement obèses – des enfants de douze ans de 50 kilos, il y en a – très vite à 2,5 ?

Ainsi, je suggérerais de moduler cette posologie enfant dans le traitement, sans préconiser tout de suite 0,050 pour les enfants de poids plus fort.

M. VITTECOQ : C'est une remarque générale sur les gros enfants, entre guillemets.

M. REVEILLAUD : Oui.

M. VITTECOQ : C'est plus spécifique pour ces médicaments ou... ?

M. REVEILLAUD : Je pose la question. Je voulais savoir si effectivement, il est utile de le spécifier plus pour cela.

M. VITTECOQ : D'ailleurs, est-ce que l'on sait vraiment ce qu'il faut faire pour ces gros poids-là ? Il faudrait faire apparaître quelque chose.

M. REVEILLAUD : Préférer les faibles doses pour les enfants en surpoids ou peut-être un petit *nota bene*.

M. BAKCHINE : Là, je ne suis pas du tout compétent dans le domaine. Toutefois, il me semblait qu'en fonction des caractéristiques de distribution des médicaments, il y avait un certain nombre de traitements qui avaient des fixations graisseuses avec successivement un relargage extrêmement lent. Il faudrait probablement poser les questions correspondantes avant d'écrire quoi que ce soit. Là, j'ignore tout de ces aspects-là. Je ne sais pas si quelqu'un peut répondre à cette question actuellement.

M. DIQUET : Je n'ai pas précisément ce dossier en mémoire. Donc, c'est une réponse très générale. Oui, il y a des modifications liées à l'imprégnation dans les lipides. Après, en l'absence d'études, il est impossible de dire si cela modifie fondamentalement la dose réellement active ou si c'est simplement une image de relargage prolongé. On ne le sait pas. Cela nécessite de faire un petit peu le tour de la littérature, ce que je n'ai pas fait avant la séance.

M. VITTECOQ : C'est vraiment dommage. Si vous pensez que c'est vraiment un sujet important, la seule chose que l'on pourrait dire c'est que malheureusement, on ne peut pas faire de recommandations. On ne peut pas aller plus loin.

M. TRINH-DUC : J'avais la notion qu'en fait, les adaptations posologiques en lien avec le poids étaient adaptées au poids théorique du patient. Ce que vous dites par rapport aux enfants est valable pour les adultes aussi. Pour les adultes qui font 150, 160 kilos, on l'adapte au poids théorique. On ne l'adapte pas au poids réel du patient.

M. DIQUET : Sauf que dans cette rubrique-là, précisément, on ne parle pas du kilo poids adulte. On ne vous suggère que pour l'enfant.

M. VITTECOQ : C'est encore pire. Vous avez la personne qui fait 160 kilos et vous ne savez vraiment pas ce qu'il faut faire... Vous avez ouvert une boîte de Pandore là.

M. REVEILLAUD : L'autre petite remarque, c'était sur le Tegretol (page 135). C'est à propos du 4.4. C'est passionnant, effectivement, cette association dangereuse délétère avec le *Human Leukocyte Antigen* (HLA). Est-ce qu'il faut que je mène une enquête géographique draconienne à la *Sherlock Holmes* pour savoir si les patients sont des Etats-Unis, Sioux, Navajos... ? On n'ose plus prescrire le Tegretol chez certaines personnes.

M. BAKCHINE : Je me suis aussi posé la question. Cela fait partie des recommandations à l'international qui ont été répercutées sur le libellé français. On est relativement peu concerné.

M. VITTECOQ : Vous vous rappelez, M. REVEILLAUD, que pour un antirétroviral (abacavir), on a introduit le déterminisme du HLA avant de mettre en route le traitement. C'est fait, à mon avis, de façon totale...

M. BAKCHINE : Là, ça porte sur des populations très spécifiques avec des risques qui portent sur une fraction infime de ces populations spécifiques. Là, c'est du domaine de l'information générale. Notamment, cela peut se poser comme question chez des gens que l'on arrive mal à équilibrer sur un traitement antiépileptique ou à visée thymorégulatrice. En pratique générale, cela n'a aucun sens de faire systématiquement ce dosage-là.

▪ Médicaments anti-infectieux

Evaluateur de l'ANSM : Je vais commencer par les aminosides. C'est une classe d'antibiotiques assez critique dans l'arsenal thérapeutique. Il y a des molécules assez anciennes. On a fait, au niveau de l'ANSM, une mise au point qui date maintenant de mai 2011 pour remettre à niveau leurs modalités d'utilisation. Ces antibiotiques ont un index thérapeutique assez étroit avec à une toxicité auditive et rénale. Il fallait revoir leurs modalités d'administration, de surveillance et leurs schémas posologiques.

Il y a une mise au point qui a été diffusée par l'ANSM en mai 2011. Il fallait nécessairement que cette mise au point se traduise dans les résumés des caractéristiques du produit des spécialités concernées. On va le faire en deux temps. Par rapport à cette mise au point qui vous avait été présentée, on va mettre en lien les libellés pour les substances actives, ce sont des schémas communs. Il y a vraiment une remise à niveau assez conséquente. Ensuite, on fera des rectificatifs d'AMM.

C'est vrai que l'on a, dans un premier temps, fait la mise au point. Il nous paraissait important que les prescripteurs aient des révisions des modalités d'administration. Toutefois, il était difficile de faire, de façon concomitante, le rectificatif des AMM.

On a harmonisé pour les différents aminosides. Par exemple, à part l'amikacine qui est à 15 à 30 mg/kg/j, les autres ont une dose à 8 mg/kg/j. On a privilégié les formes intraveineuses (IV) avec un schéma posologique en une prise par jour.

Cela a été le fruit d'un travail d'un groupe de travail spécifique. La mise au point va être déclinée pour les différentes spécialités concernées.

M. VITTECOQ : C'est valable pour l'Europe ?

Evaluateur de l'ANSM : Ce sont essentiellement des procédures nationales. Toutefois, ça va aider lors de procédures européennes. Pour l'instant, on n'élève pas cela au plan communautaire.

Au départ, il y avait eu une réflexion sur des anciennes AMM au niveau européen. A la Commission européenne, au niveau des génériques de médicaments, quand il y a beaucoup de disparités, cela peut justifier des *referrals*, des harmonisations du RCP qui sont décidées au plan communautaire.

Initialement, une série d'antibiotiques assez anciens avaient été identifiés et pour lesquels il y avait beaucoup de disparités au plan communautaire. Ils devaient subir un processus d'harmonisation de RCP. Les aminosides, initialement, en faisaient partie. Finalement, cela semble assez lourd pour l'ensemble des antibiotiques concernés. On le fera au fur et à mesure des procédures de génériques.

On aura un support d'analyse du groupe de travail pour défendre notre position au niveau européen. Il n'est pas non plus évident que l'on soit suivi. Pour l'instant, on était plutôt dans un processus national. Il ne va pas nécessairement s'élever au plan européen. Il n'y a pas beaucoup de procédures européennes pour les aminosides.

M. VITTECOQ : De toute façon, ils sont tous génériques. En tout cas, je me félicite qu'avant la fin de notre commission d'AMM, on ait pu enfin régulariser le statut des aminosides. Ce sont des antibiotiques anciens extrêmement puissants administrés, dans le cadre de l'AMM, trois fois par jour. Chaque fois que l'on fait un enseignement, tout le monde nous dit : « Pourquoi vous dites qu'il faut le faire en une fois par jour parce que partout c'est marqué trois fois par jour ». C'était un problème mondial, y compris aux Etats-Unis. C'est pour cela que je pose la question : est-ce que nous sommes les devanciers ? J'ose espérer qu'il n'y en a pas

d'autres qui, du coup, vont nous dire de faire autrement. A priori, on a compris que c'était concentration dépendante, qu'on les faisait en une prise par jour et que c'était clair.

Vous dites que c'est la forme intraveineuse... mais pour la forme intramusculaire ?

Evaluateur de l'ANSM : On n'a pas exclu la forme intramusculaire. On dit que la forme intraveineuse est à privilégier.

M. VITTECOQ : D'accord mais si je me projette dans dix ans, la place des aminosides va certainement revenir compte tenu des résistances. En ville, l'intramusculaire est plus facile que la forme intraveineuse qui était la forme initiale d'injection des aminosides.

Evaluateur de l'ANSM : D'ailleurs, cela va faire la jonction avec les quinolones dans les infections urinaires. Au niveau communautaire, on observe des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Il faut parfois recourir aux aminosides. C'est vraiment un problème critique qui émerge également en communautaire.

M. BAUMELOU : Ce sont des toxicités qui sont très dépendantes du débit de filtration glomérulaire. On constate que les posologies recommandées sont délirantes. J'ai encore en tête une posologie de gentamicine, dans les monographies actuelles, qui est délirante. Est-ce que ce point a été revu tout particulièrement, notamment le *wording* sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire ?

Evaluateur de l'ANSM : On a repris l'ensemble des posologies, également pour l'insuffisant rénal. Par exemple, si l'on prend la Gentalline, on était anciennement à 3 mg/kg/j en deux à trois injections. Là, on est à 3 à 8 mg/kg/j. Vous l'avez dans la mise au point et même dans le RCP envisagé.

M. BAUMELOU : Il y en a qui évaluent en Cockcroft et Gault. Il y en a qui évaluent en *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Il y en a qui évaluaient en classes de créatininémie. Gentamicine, c'était en créatininémie. Sur le divisé par huit multiplié par l'âge du capitaine... C'était incroyable.

M. VITTECOQ : Là, ce que l'on regarde, c'est quelque chose qui a été envoyée aux industriels. C'est le retour.

Evaluateur de l'ANSM : Là, en fait, on a un délai entre deux injections déterminé en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine, schéma de *Hartford Hospital*. On a des libellés, en fonction de l'insuffisance rénale. On a révisé. Il y a un délai entre deux injections.

M. CLAUDE : Non, mais c'est une habitude [loin du micro].

M. BAUMELOU : Mme REY-QUINIO m'en avait parlé. Il y a vraiment, dans la formulation des adaptations posologiques, une certaine rigueur à avoir. La clairance de la créatinine est une mauvaise estimation du débit. Ce que l'on souhaiterait, dans l'idéal – et on ne le fait jamais puisque le Gold standard de mesure du débit de filtration glomérulaire est la clairance de l'inuline que plus personne ne fait sauf dans les essais contrôlés – c'est se rapprocher d'un énoncé de la monographie en fonction du débit de filtration glomérulaire. Qu'est-ce qui est le plus proche du débit de filtration glomérulaire ? Dans la vie de tous les jours, la clairance de la créatinine est une très mauvaise évaluation qui surestime et qui est difficile à faire. Il faut un débit urinaire des vingt-quatre heures. Personne ne sait faire un volume urinaire des vingt-quatre heures correct dans la population sauf sur les gens sondés. Ainsi, il faut se rapprocher de cela.

Ce sont des estimations différentes. Le Cockcroft vous donne une estimation de la clairance de la créatinine. Cela n'a jamais été une estimation du débit de filtration glomérulaire. Le MDRD et le *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) vous donnent... Ainsi, il y a une vraie réflexion très transversale. Je trouve que c'est une classe qui s'y prête très bien.

M. VITTECOQ : La difficulté qu'il y a, particulièrement avec les aminosides qui sont des antibiotiques bactéricides volontiers utilisés dans l'infection gravissime en réanimation chez le patient en situation hémodynamique extrêmement instable, c'est la créatinine faite à 4 h du matin ; pour vous dire comment vous faites la première dose et ce qui va se passer après.

M. BAUMELOU : Absolument mais rien que cette notion-là, M. VITTECOQ, il faudrait la mettre. Une estimation du débit de filtration glomérulaire se fait chez un patient stable. Donc, pour une insuffisance rénale chronique, on jette à la poubelle les estimations puisque par définition, le patient n'est pas stable.

M. VITTECOQ : Toutefois, j'ai retenu qu'à ce moment-là, les issues sont prévues avec l'ensemble des pharmaco. Pour les aminosides, on ne discute pas trop la première dose. Le problème est qu'ensuite, comment fait-on la deuxième. Donc, il est vrai que c'est compliqué.

M. DETILLEUX : Les explications que nous donne M. BAUMELOU sont absolument passionnantes. Toutefois, cela ne règle pas le problème. C'est évident. Vous le dites, vous-même, d'ailleurs. En pratique, je vois que dans les circonstances, on n'utilise plus ces produits sans faire des taux résiduels plasmatiques.

M. VITTECOQ : Le dosage plasmatique ? Non, il est recommandé une utilisation prolongée.

M. DETILLEUX : Une utilisation de huit à dix jours me semble s'accompagner de précautions qui sont maintenant des dosages plasmatiques du taux résiduel.

M. VITTECOQ : De toute façon, huit à dix jours, pour les aminosides, c'est une utilisation prolongée. Dans les recommandations actuelles, c'est globalement 48 à 72 heures.

Evaluateur de l'ANSM : Effectivement, c'est exceptionnel. Dans ces cas-là, si c'est réduit à 48 à 72 heures, on ne préconise pas de surveillance plasmatique. C'est vraiment quand ça se prolonge au-delà. Il est vrai que cela simplifie aussi les modalités.

M. DETILLEUX : On est d'accord. Toutefois, au-delà, c'est la seule règle possible.

M. BAUMELOU : J'insiste sur la vérification du taux plasmatique. Il y a des pharmacologues, ici présents, beaucoup plus compétents que moi dans ce domaine. Dans les hôpitaux Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), 50 % des dosages sont à jeter à la poubelle. On ne sait pas quelle a été la date de la dernière administration, de la première administration, du rythme d'administration et de la posologie. Ce n'est jamais rempli. M. DETILLEUX, c'est un vœu pieux, aussi pieux que l'information sur le débit de filtration glomérulaire.

M. DETILLEUX : J'en ai reçu un certain nombre.

Evaluateur de l'ANSM : Cela dit, un des mérites de la mise au point était aussi de préciser les conditions du dosage plasmatique pour justement harmoniser les pratiques, pour les rendre un peu plus fiables.

M. DETILLEUX : Il faut faire son métier correctement.

M. VITTECOQ : Mon cher M. REVEILLAUD, vous verrez que pour le sujet obèse, il y a tout un paragraphe qui dit que la dose en milligramme kilo est effectuée en fonction du poids : poids corrigé égal poids idéal plus 0,43 multiplié à sa charge pondérale. Avec la formule de Lorentz, ce n'est pas très fin. On ne peut pas faire plus.

Le problème est qu'à mon avis, dans dix ans, on utilisera les aminosides d'une façon différente et qui fera certainement que l'on revoit les *guidelines*. On verra bien.

Evaluateur de l'ANSM : Là, ce que l'on va essayer de faire avec la communication, c'est, dans un premier temps, de relier les schémas communs de ces aminosides (gentamicine, tobramycine) ; ensuite, de faire le rectificatif d'AMM. On a un décalage pour harmoniser l'ensemble de l'information lors de ces rectificatifs de classe. Parfois, les prescripteurs se référaient à la mise au point. Ils ne trouvaient pas l'information dans le résumé des caractéristiques du produit. Donc là, on va, au moins, faire un lien avec les substances actives pour avoir un schéma commun de cela. En fait, on clarifiera les choses pour l'ensemble.

M. DIQUET : Il est bien mentionné dans ce beau document que l'isépamicine, on en parlera une autre fois. Est-ce qu'il faut comprendre que lorsqu'elle sera disponible – si elle l'est – toutes les mentions qui sont faites dans ce dossier s'appliqueront à l'isépamicine ou pas ?

Evaluateur de l'ANSM : En fait, pour l'isépamicine, il n'y en a plus de disponible.

M. VITTECOQ : Elle n'est pas commercialisée. Son AMM court encore ?

Evaluateur de l'ANSM : L'AMM peut être encore active mais le produit n'est pas accessible.

M. VITTECOQ : C'est pour cela que si jamais elle revenait, je ne sais pas ce qui se passera. Toutefois, à ce moment-là, il faudra voir les choses. Cela correspond à votre question ?

M. DIQUET : Ma question tient à la mention qui est faite en bas de page. C'est exactement ce qui vient d'être dit : « L'isépamicine, actuellement indisponible, ne sera abordée que dans les parties relatives à la pharmacodynamie. »

Ma question était : si elle redevient disponible, est-ce que la totalité des informations s'appliquera automatiquement ou bien est-ce qu'il faudra reprendre le dossier ?

Evaluateur de l'ANSM : On adaptera en fonction de la pertinence par rapport aux caractéristiques pharmacodynamiques / pharmacocinétiques. Par exemple, l'amikacine se démarque des autres aminosides en fonction des caractéristiques Pharmacocinétiques / Pharmacodynamiques (PK / PD). Ainsi, on augmente les posologies. Il faudra revoir au cas par cas.

M. VITTECOQ : Quand un médicament n'est pas commercialisé sur le territoire pendant un certain temps, l'AMM tombe ?

M. GARDETTE : Oui, tout à fait (trois ans).

M. VITTECOQ : C'est la *sunset clause* d'aller au niveau européen. S'applique-t-elle aussi au niveau national pour tous les produits ?

M. GARDETTE : Tout à fait, la caducité des AMM est une réalité aussi en France.

M. BAUMELOU : Cette caducité se fait de manière rétroactive. Toutes les vieilles AMM non commercialisées ont-elles été jetées dans les bacs de l'ANSM ?

M. GARDETTE : Non, elles n'ont pas encore été jetées.

M. BAUMELOU : Je suis content de l'entendre dire.

M. GARDETTE : Toutefois, elles sont jetables.

M. BAUMELOU : Si un industriel revient avec une vieille AMM... Vous vous en rendez compte ?

M. GARDETTE : S'il y a une réactivation de l'AMM et une commercialisation derrière, il n'y aura pas de problème. Le produit restera disponible avec une AMM.

M. BAUMELOU : Toutefois, il faut que ce soit réactualisé sinon ça tombe.

M. VITTECOQ : Poussons la réflexion. L'isépamicine n'est pas, en France, commercialisée depuis cinq ans. Ainsi, l'AMM française devrait tomber. Toutefois, on va réaliser qu'en Lettonie, elle est utilisée. Ainsi, que se passe-t-il à ce moment-là ?

M. GARDETTE : Je vous donnerai la réponse à la prochaine commission. Chaque pays a la possibilité de revoir les AMM. Toutefois, s'il est commercialisé ailleurs en Europe, je ne sais pas si l'on peut faire jouer la clause de caducité.

Evaluateur de l'ANSM : La révision des quinolones a été aussi un travail de longue haleine.

Evaluateur de l'ANSM : Parmi les nombreuses quinolones, pour la norfloxacine (Ratiopharm) et Enoxor (Pierre-Fabre), je demande aux gens qui ont des liens d'intérêts de sortir de la salle.

Evaluateur de l'ANSM : Sur la révision des quinolones, il y a finalement quinolones et fluoroquinolones. Les quinolones, ce sont la fluméquine et l'acide pipémidique. Les fluoroquinolones, c'est le reste.

Les quinolones sont une classe d'antibiotiques importante caractérisée par une pression de sélection assez importante. Ainsi, il convient de bien cadrer leur utilisation.

On a un travail fait au niveau national qui a sa source dans des procédures européennes. On a pris en compte l'évolution des débats européens par rapport essentiellement à la résistance à deux types de pathogènes : *Escherichia coli* et gonocoque, pour respectivement les infections urinaires et les infections génitales.

De plus, en France, on est particulièrement touché par un taux vraiment très important de résistance à *Escherichia coli* ou au gonocoque. Ceci n'apparaît plus compatible avec l'utilisation en probabliste des quinolones dans l'infection génitale. *Escherichia coli* était également une préoccupation par rapport à la prévalence de la résistance.

Il y a eu un travail qui a été réalisé au niveau européen sur la norfloxacine. Cela a été initié il y a très longtemps, sur les pyélonéphrites, par les belges. Cela a conduit à revoir les indications en pyélonéphrite. Puis, on a eu aussi, au niveau national, la péfloxacine dans les recommandations pour les infections urinaires. Elle se démarquait, par rapport aux autres quinolones, au regard de son risque plus important de tendinopathie.

Tout ceci a fait que l'on a après remis à plat l'ensemble de la classe des quinolones pour essayer de revoir les messages aux prescripteurs sur finalement une information inadéquate par rapport aux infections génitales et urinaires.

Ce qui a pris du temps, par exemple pour la péfloxacine en monodose, c'est que les recommandations au niveau national ne recommandaient plus la Péflacine monodose. Il y avait certes un différentiel du tendinopathie mais quand on rapporte dans des données de pharmacovigilance ce différentiel en nombre absolu, cela faisait un nombre de cas très limité.

On a pris le parti, pour l'ensemble des quinolones, de revoir les indications du génital et de l'urinaire en marginalisant par le biais d'une recommandation sur une exigence de documentation préalable. On a

conservé les indications mais en marginalisant cette utilisation. Par exemple, pour la Péflocine monodose, on a mis : "quand il n'y a pas d'autres quinolones en monodose". Finalement, il y a une demande de documentation sur *Escherichia coli* ou sur le gonocoque.

Sur l'ensemble des quinolones – après on pourra reprendre au cas par cas – l'orientation générale a été ciblée sur les deux pathogènes pour remettre à plat dans l'urinaire et en génital. Il s'agit d'une marginalisation par rapport à des quinolones dans ces deux indications-là.

C'était essentiellement le travail qui a été effectué pour essayer d'inciter les prescripteurs à dévier de cette utilisation inadaptée des quinolones au regard de la prévalence de la résistance au niveau national.

Il y a eu des réévaluations qui ont fait un cheminement plus ou moins prolongé. Cela a également rencontré des procédures européennes. Par exemple, pour le Tavanic (lévofloxacine), il y a eu une harmonisation européenne qui n'a pas dû passer inaperçue et qui a conduit à considérer le profil de risque de Tavanic au même niveau que celui de la moxifloxacine. Qualitativement, on retrouve les mêmes toxicités de tendinopathie et allongement de l'intervalle QT.

La lévofloxacine se différenciait par une toxicité un peu moins que la moxifloxacine sur le QT. Par contre, sur les hypoglycémies, sur d'autres aspects, elle l'était un peu plus en termes de tolérance. Globalement, au plan de la toxicité elle s'apparente à la moxifloxacine. Donc, il a été choisi au niveau européen de faire les mêmes restrictions, au niveau du respiratoire, que pour la moxifloxacine.

On a récemment abouti à une harmonisation européenne du Tavanic. On a également mis au niveau européen des mises en garde par rapport à l'utilisation sur *Escherichia coli* et gonocoque. Ces mises en garde ont été un processus européen également décliné au niveau national. Par exemple, sur ciprofloxacine, on est rapporteur pour la reconnaissance mutuelle au niveau national. On a déjà fait le travail de mise en garde par rapport à *Escherichia coli* et gonocoque.

M. BAUMELOU : Je n'ai peut-être pas fait attention mais – cela a peut-être été dit – au final, qu'est-ce qui va rester comme indication thérapeutique à norfloxacine ?

Evaluateur de l'ANSM : On garde les indications urinaires.

M. BAUMELOU : Est-ce que du groupe de travail, on peut tirer aussi cette notion largement répandue que dans les fluoroquinolones, norfloxacine est un petit peu à part par une moindre efficacité. C'est vraiment l'infection urinaire et la cystite...

M. VITTECOQ : Ils n'ont plus la pyélonéphrite.

Evaluateur de l'ANSM : Là, sur la norfloxacine, on a : cystite aigüe simple non compliquée de la femme non ménopausée, urétrite et cervicite gonococcique dues à des souches sensibles de *Neisseria gonorrhoeae*. La norfloxacine n'est administrée pour le traitement des urétrites et des cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche résistante peut être exclue.

Après avoir évalué le rapport bénéfice / risque d'un traitement par norfloxacine et lorsqu'aucune autre fluoroquinolone ne peut-être utilisée, dans les autres infections urinaires basses, y compris les localisations prostatiques – on sait qu'effectivement la PK / PD n'est pas favorable – C'est une façon de le marginaliser.

M. BAUMELOU : Y a-t-il des situations cliniques où les autres ne marchent pas alors que la norfloxacine marcherait ?

Evaluateur de l'ANSM : Je suis bien d'accord. On peut dire exactement la même chose sur Péflocine monodose. Par exemple, on a pris exactement le même parti pour la Péflocine monodose qui est déremboursée. Mettre une indication très marginale revient finalement à une non-indication.

Le fait est que si l'on retire l'indication et l'AMM, on part en arbitrage européen. On n'a pas les mêmes considérants au niveau européen par rapport à l'épidémiologie. On pourrait éventuellement conserver certaines indications mais on a préféré complètement marginaliser par ce type de libellé, norfloxacine et péflocine de la même façon.

Il y avait deux AMM nationales (Axepim et Oracilline) sur lesquelles il y avait des demandes de modification d'informations, essentiellement pour mettre le libellé de *Clostridium difficile* en cas d'administration prolongée. C'était simplement des demandes de modification d'informations par rapport à la mise en garde générale des antibiotiques sur le *Clostridium difficile* et puis sur certains libellés d'effets indésirables.

M. REVEILLAUD : Je reviens sur la fluoroquinolone. Pourquoi autorise-t-on le Pipram pendant la grossesse – il fait partie des fluoroquinolones – alors que toutes les autres sont contre-indiquées ?

Evaluateur de l'ANSM : Normalement, c'est par rapport aux données de la grossesse. Il y a les données tératogénicités puis des données d'exposition. On a le groupe grossesse qui prend en compte l'ensemble des éléments. Globalement, il y a une différence.

M. REVEILLAUD : Page 1374, Grossesse et allaitement : utilisation du pipémidique autorisée pendant la grossesse alors que toutes les autres sont contre-indiquées.

Evaluateur de l'ANSM : On avait essayé de revoir avec la grossesse et allaitement. On va reconfirmer.

M. VITTECOQ : Ce n'est pas contre-indiqué. C'est une précaution d'emploi. Il vaut mieux ne pas utiliser...

M. REVEILLAUD : Là, clairement avec le Pipram, il est dit : l'utilisation de cette pipémidique peut être envisagée autour de la grossesse et même pendant.

M. VITTECOQ : Je veux dire sur les fluoroquinolones en général.

M. REVEILLAUD : Là, ça paraissait beaucoup plus *soft*.

M. VITTECOQ : C'est notre avant-dernière commission. Je ne sais pas si toutes les deux, évaluateurs de l'ANSM, seront présentes à la prochaine commission. En tout cas, je voudrais vous remercier de tout le travail qui a été fait.

J'ai vu, en tout cas sur le plan des anti-infectieux, la place que l'évaluateur de l'ANSM a su prendre à la fois au niveau national et européen. De surcroît, la poursuite du travail en dépit de la démission du Groupe de Travail sur les Anti-infectieux (GTA) m'a permis d'être relativement optimiste sur le futur. Avec des évaluateurs internes de qualité comme vous l'êtes toutes les deux, avec le travail... L'évaluateur de l'ANSM est sur le chemin de l'antibiothérapie avant l'Afssaps. Je pense que ce sont des valeurs sûres. Je ne sais pas très bien comment sera l'avenir mais tant que vous êtes là, je me sens relativement en sécurité.

Applaudissements.

Evaluateur de l'ANSM : C'est vrai, on bénéficie de tout l'investissement de l'évaluateur de l'ANSM dans le domaine depuis des années. C'est vraiment un souci d'exigence. Il y a vraiment un travail de qualité. Le fait est que tout ce travail – il ne faut pas l'oublier – c'est aussi l'émanation, un aboutissement du travail du GTA. On revient – je l'ai déjà dit – sur une collégialité que l'on va essayer de retrouver par les nouveaux groupes de travail. On est aussi porté par le fruit d'un travail collectif et collégial qui a été mené sur de longues années au sein du groupe de travail anti-infectieux dont vous faisiez partie. On a gardé certains membres de ce GTA qui va maintenant se restructurer et qui va d'ailleurs normalement englober antibiotiques, antiviraux, antifongiques et antiparasitaires. On va passer d'un groupe antibiotiques à un groupe qui va couvrir tout l'anti-infectieux et là, on va innover avec l'aigu et le chronique, l'antibiothérapie, la virologie, la parasitologie qui vont se regrouper dans un groupe de travail unique. Cela va être aussi un nouveau mode de fonctionnement.

M. VITTECOQ : On a des défis majeurs en matière d'antibiothérapie. La situation française n'est pas honorable. La situation mondiale est détestable. Sur le gonocoque dont vous parliez, il y avait un éditorial du *New England* – il y a quelques mois, je ne sais plus très bien combien de temps – qui, globalement, disait que le gonocoque résistant à tout était à nos portes. Les bactéries résistantes à tout sont à nos portes. Elles ne sont pas seulement à nos portes, elles sont là. Dans le service où je reçois – j'ai une unité spécialisée là-dedans – je peux vous dire que l'on a des antibiogrammes qui font franchement peur. D'ailleurs, vous pouvez lire, dans le *New England* du 6 décembre (juste le début), une réflexion du *National Institutes of Health* (NIH) sur l'hygiène. Aujourd'hui, on est essentiellement confronté au problème de l'hygiène. Le NIH a été confronté à une épidémie qui a fait neuf morts de patients victimes de bactéries qui résistent à tout.

Il va falloir que l'on change de vitesse dans l'antibiothérapie. On a trop galvaudé toutes les armes que l'on avait à notre disposition. Entre autres, dans les conditions de prescription et de délivrance, il va falloir que l'on réfléchisse très sérieusement à la question.

Evaluateur de l'ANSM : Au niveau européen et aux Etats-Unis, par la *Food and Drug Administration* (FDA), il y a une révision des critères d'enregistrement des antibiotiques pour essayer d'inciter à nouveau les industriels à se pencher sur l'innovation en termes d'antibiothérapie, justement pour essayer de stimuler un peu le développement par rapport à l'enjeu très préoccupant de la multirésistance. On essaie de stimuler des types de développement assez ciblés. Il faut espérer que l'on retrouve des options thérapeutiques pour faire face à la multirésistance.

M. BAUMELOU : Vous mettez en parallèle cette gravité d'émergence des résistances et une restriction d'utilisation. La restriction d'utilisation, je ne vois plus très bien à qui on peut la faire en dehors des médecins hospitaliers. Ce sont bien les médecins hospitaliers qui engendrent les résistances. Démontrez-moi que la résistance vient de l'extérieur, qu'elle vient de l'usage dans le domaine communautaire. Vraiment, je suis toujours très frappé de ce discours. C'est vraiment un discours d'infectiologue.

La lettre de la FDA d'ailleurs, qui est très intéressante, ne conclut pas sur les modes de distribution des antibiotiques. Elle dit en plus que probablement, les essais contrôlés ne sont peut-être pas la meilleure manière d'aborder ce problème et que peut-être, il faudrait des études observationnelles, à grande échelle, dans le public.

J'aimerais bien entendre un infectiologue, comme vous, me donner des preuves vraiment tangibles que la politique des vingt dernières années, que l'on continue allègrement en disant que c'est la meilleure des politiques, que l'on va encore restreindre l'usage des antibiotiques...

M. VITTECOQ : On ne va pas rentrer dans un débat scientifique. C'est plus une discussion de microbiologistes que d'infectiologues. Globalement, on sait que pour le colibacille, par exemple, l'administration de fluoroquinolones, la large diffusion au niveau mondial – et je pense que l'on est là dans la problématique citadine et vétérinaire – a abouti à la sélection du clone ST 131. Le clone ST 131 est celui qui expose, dès lors qu'on le met face à des céphalosporines, à l'émergence des Bêta-Lactamases à Spectre Étendu (BLSE). Ensuite, les BLSE amènent la prescription de carbapénems et on assiste à l'émergence de carbapénèmases. Finalement, le ST 131, vous le trouvez. Fluoroquinolones, BLSE et carbapénèmes, c'est le même combat.

Sur le fond, prendre simplement par le bout de la lorgnette en disant : il ne faut pas prescrire de carbapénèmes, il faut les préserver... C'est une très bonne chose. En fait, il faut remonter toute la chaîne. C'est toute notre écologie mondiale, notre tube digestif mondial, qui est confronté au problème. Pour la majorité d'entre nous, on est hospitalier donc on échange nos bactéries dans nos tubes digestifs. Toutefois, ce qui se passe en ville, c'est un peu la même chose. De toute façon, les patients qui sont franchement malades, on les sort de l'hôpital pour les mettre en ville. Donc, c'est à peu près la même chose.

M. BAUMELOU : [loin du micro] la grande majorité maintenant des (INAUDIBLE)

M. VITTECOQ : Les BLSE, c'est à l'heure actuelle 5 %. 5 % des colibacilles en ville, c'est un peu BLSE quand même.

Evaluateur de l'ANSM : La consommation d'antibiotiques est faite, en grande majorité, en ville, 80 % des antibiotiques...

M. BAUMELOU : [loin du micro] xxx que la situation actuelle et vous ne me le démontrez aussi ou pas. (INAUDIBLE)

Evaluateur de l'ANSM : Oui. L'activité sur les anaérobies est déterminée en termes de pression de sélection.

M. VITTECOQ : Non, c'est un problème très global. Comme le dit l'évaluateur de l'ANSM, si l'on utilise beaucoup d'anti-anaérobies avec des molécules à large spectre, on flingue la flore digestive. Les BLSE s'installent. Quand elles s'installent, si l'on remet encore une couche d'anti-anaérobies – encore une petite cure d'Augmentin, Monsieur... – elles s'ancrent de plus en plus. On a des tubes digestifs qui sont maintenant colonisés avec ces bactéries.

Pour les carbapénèmases – je suis complètement impliqué dans le sujet – les patients porteurs viennent essentiellement hors de France à l'heure actuelle. C'est d'ailleurs pour cela que l'on fait des dépistages. Ce ne sont pas les frontières de l'Europe puisque cela a commencé en Grèce même. D'ailleurs, ce n'est pas par hasard. Si l'on faisait d'ailleurs Produit Intérieur Brut (PIB) et écologie des résistances, on aurait certainement des surprises. Il y en a qui existent aussi en France. Vous avez une courbe qui est comme ça pour ce qui est le reste du monde à PIB bas et vous avez une courbe qui est comme ça pour ceux qui ont le PIB un peu mieux. De toute façon, cela monte.

Bien entendu, il ne faut pas arrêter les antibiotiques. Ils ont sauvé l'humanité. Ils sont essentiels. Il y a vraiment une réflexion à avoir sur : n'utiliser les antibiotiques que chez les gens qui ont vraiment besoin d'antibiotiques. On est confronté au problème du bon usage des médicaments. Il n'y a pas que pour les antibiotiques.

Evaluateur de l'ANSM : Comme disait M. PRUGNAUD, il y a aussi l'usage en vétérinaire. A ce titre-là, il y a le plan national antibiotiques coordonné par Benoît SCHLEMMER. Il y a également une coordination avec le plan vétérinaire. Il faut agir de façon concomitante sinon on ne va pas contrôler la problématique.

En même temps, je voudrais associer ce remerciement à l'ensemble du GTA, notamment à M. COHEN qui avait porté le GTA sur de longues années.

M. GARDETTE : Pour les caducités, je suis allé revoir directement le texte. Je vous le lis : « Conformément aux dispositions des articles R. 5121-36-1 et 5121-102 du Code de la santé publique, les autorisations de mise sur le marché et les enregistrements délivrés par l'ANSM deviennent caducs s'il apparaît, premièrement, qu'ils ne sont pas suivis d'une mise sur le marché du médicament sur le territoire national dans les trois années qui suivent la délivrance de l'autorisation et l'enregistrement ou, deuxièmement, que le médicament précédemment mis sur le marché sur le territoire national n'est plus sur le marché pendant trois années consécutives ».

On est vraiment sur du national. Cette période de trois ans conduit automatiquement à une caducité sauf demande de dérogation spécifiquement déposée par le titulaire de l'AMM.

M. VITTECOQ : Vous ne répondez pas à ma question sur la Lettonie là.

M. GARDETTE : C'est national. Même si le produit est présent en Lettonie, le fait qu'il ne soit pas présent sur le marché national pendant trois ans rend caduque son AMM.

M. LIARD : Et si c'est une AMM européenne ?

M. CLAUDE : Là, c'est la *sunset clause* mais c'est pareil.

M. VITTECOQ : La *Sunset clause*, c'est plus clair à ce moment-là. S'il n'est pas commercialisé en Europe, il est caduc sur toute l'Europe.

M. LIARD : [loin du micro] S'il n'est pas commercialisé en France et dans les autres pays européens, il n'est commercialisé nulle part ?

Evaluateur de l'ANSM : Nulle part où ?

M. CLAUDE : Il n'est commercialisé nulle part. Vous vous demandez pourquoi vous avez donné une AMM...

M. GARDETTE : C'est une excellente question et dans le cadre d'une centralisée...

Evaluateur de l'ANSM : Il y a trois procédures nationales, de reconnaissance mutuelle, décentralisée. Ce sont les procédures d'enregistrement mais les autorisations restent nationales. Une procédure de reconnaissance mutuelle décentralisée, c'est le directeur général de l'ANSM qui la signe. Dans ce cadre-là, c'est strictement identique en national. Si ce n'est pas commercialisé en France, qu'il soit enregistré avant ou pas en décentralisé, cela rend caduque l'AMM.

Pour ce qui est de la procédure centralisée, il faut qu'il soit commercialisé au moins dans un pays de l'Europe. S'il n'est pas commercialisé dans aucun pays de l'Europe, au bout de trois ans... caducité.

M. CLAUDE : La durée de la *sunset clause*, c'est trois ans, comme partout ?

Evaluateur de l'ANSM : Il faut relativiser les choses. Cette *sunset clause* a été faite pour les anciennes AMM. Les dossiers de procédure centralisée, ce n'est pas tout à fait les mêmes types de produit que ceux qui étaient visés là. Ceux qui étaient visés, c'était – je ne sais pas combien il y en a mais – plusieurs dizaines d'AMM de génériques d'un antibiotique qui ne sont plus commercialisés, d'antibiotiques ou d'autres choses d'ailleurs.

▪ Liste des médicaments autorisés à la prescription des sages-femmes

Evaluateur de l'ANSM : L'avis du groupe grossesse avait été sollicité pour le rajout du vaccin contre la méningite C, contre la Rubéole - Oreillons - Rougeole (ROR). Pour vous resituer le contexte, il faut rappeler qu'en 2009, il y a une loi qui réforme l'hôpital et qui étend le champ de compétence des sages-femmes aux consultations de contraception et au suivi gynécologique de prévention. Après cette loi, la commission d'AMM avait été sollicitée sur le rajout de nombreux médicaments sur la liste des médicaments qu'elles sont autorisées à prescrire. Je vous ai mis en complément d'informations un document qui résume tout à fait la demande des sages-femmes. En pièce jointe, vous avez un document où, à gauche, vous avez tous les vaccins qui sont prescrits actuellement par les sages-femmes.

Une autre réglementation depuis 2011 autorise les sages-femmes à administrer certains médicaments. Dans les documents dont vous disposez, vous voyez qu'il y a une incohérence entre ces deux listes car les sages-femmes sont autorisées à administrer les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et le méningocoque C alors qu'elles ne sont pas autorisées à les prescrire, à l'exception de la rubéole. Cela

conduit les jeunes femmes suivies par une sage-femme à aller demander une prescription auprès d'un médecin plutôt que dans le cadre de leur suivi gynécologique par les sages-femmes.

Le groupe de travail grossesse a émis un avis favorable à cette demande. L'avis de la commission est également sollicité sur cette demande.

M. VITTECOQ : Ce qui serait acceptable pour les sages-femmes, c'est la deuxième colonne, c'est cela ?

Evaluateur de l'ANSM : C'est dans la deuxième colonne, les vaccins ajoutés et surlignés en rouge, c'est à dire la vaccination contre rougeole, les oreillons et le méningocoque C,.

M. VITTECOQ : La rougeole, cela me paraît plus que nécessaire et bien. Nous aurions aussi une méningococcie C...

J'ai quand même une interrogation sur le papillomavirus. C'est plutôt l'adolescente, entre guillemets, mais la sage-femme, c'est déjà... L'adolescente... Confirmez, quand même.

Evaluateur de l'ANSM : Pour le papillomavirus, on s'était déjà positionné sur cette demande. On avait accepté. Actuellement, elles peuvent l'administrer et le prescrire.

Mme BONGRAND : Je voulais revenir justement sur le vaccin trivalent rubéole, rougeole et oreillons d'autant plus que depuis le 1^{er} novembre 2012, le monovalent a été en arrêt de commercialisation. Quelle a été l'information là-dessus ? Les médecins ne prescrivait que le Rudivax en officine pour la rubéole, des officines renvoyées sur l'hôpital. C'est ainsi que l'on a appris l'arrêt de commercialisation du Rudivax. Les pharmaciens ont appelé le laboratoire qui a dit qu'ils avaient fait une information sur le web Vidal.

Alors, est-ce qu'il y a eu une lettre ? Est-ce que l'ANSM a été informée ? C'est d'autant plus important que l'on puisse savoir maintenant si les sages-femmes peuvent avoir le vaccin (le ROR) puisque le Rudivax n'existe plus.

Evaluateur de l'ANSM : L'ANSM a été informée de la volonté d'arrêter la production avec une porte ouverte à la discussion. La firme avait évoqué une production quantitativement très réduite. Je ne sais pas où en est la discussion à l'heure actuelle mais en tout cas, l'ANSM a été informée de cette volonté d'arrêter la production.

Mme BONGRAND : Les laboratoires, après appel téléphonique, ont parlé d'un arrêt de commercialisation qui fait suite à l'arrêt de production du vaccin par le fabricant Sanofi Pasteur depuis le 1^{er} novembre 2012. Voilà comment on est informé.

M. GARDETTE : Mais c'est toujours prescrit.

M. VITTECOQ : On va faire un point d'informations pour savoir ce qui s'est passé.

Mme BONGRAND : Il faut vraiment qu'elles aient la possibilité de prescrire le ROR.

Evaluateur de l'ANSM : Le vaccin monovalent contre les oreillons était également en arrêt de production.

M. VITTECOQ : Si vous êtes tous d'accord, on considère que c'est approuvé.

▪ **Médicaments de rhumatologie, antalgie**

M. GARDETTE : En rhumatologie, il y a deux produits qui sont deux génériques de kétoprofène fondés sur des dossiers hybrides. La forme galénique n'est pas exactement celle de Profenid injectable qui est en poudre. Là, les solutions de Kétoprofène Medac et de Kétoprofène Medisol sont prêtes à l'emploi. Ce sont des dossiers qui sont passés au Groupe de Travail de Prescription Hospitalière (GTPH) et au groupe interne rhumatologie qui ont des avis, tous les deux, favorables.

▪ **Médicaments de nutrition, hépato-gastroentérologie**

M. BIGARD : Pour Eucarbon, je n'ai pas vu spécialement ce dossier. Cela ne me paraît pas un médicament très nouveau. Ce sont des molécules bien connues (le séné, la rhubarbe...). Ce sont des produits qui ont été un peu diabolisés sur des utilisations anciennes qui étaient surtout pour maigrir. Quelquefois, on a vu des effets secondaires importants dans des utilisations massives pour maigrir (des hypokaliémies). On peut même avoir une observation de quadriparésie dans la littérature. Actuellement, ce n'est plus utilisé pour maigrir. Les gens utilisent autre chose. Donc, je pense que cela peut rendre service aux patients.

C'est une nouvelle autorisation d'AMM. Ça a un usage bien établi.

M. GARDETTE : Le problème est que les doses de séné et de rhubarbe proposées dans l'Eucarbon sont largement supérieures à ce qui existe dans les laxatifs de même type (Senokot) et que les problèmes de tolérance risquent d'être d'autant plus importants que ces doses sont élevées. C'est la raison pour laquelle le groupe a proposé un projet de rejet pour ce produit-là.

M. BIGARD : Le problème aussi est que les gens n'utilisent pas du tout, pour les séné, les doses recommandées. On voit des gens qui, par exemple avec le Senokot, prennent dix ou douze comprimés. La posologie habituelle n'est pas du tout efficace. Les gens qui prennent un comprimé de Senokot, soit ils ont un transit normal et à ce moment-là, ils passent leur journée à la selle, soit ils sont très constipés et à ce moment-là, ça ne leur fait rien. Ainsi, généralement, on n'est pas du tout dans ces posologies là. Toutefois, ce ne sont pas des produits à encourager. C'est clair.

M. LIARD : Concernant l'Eucarbon, on avait déjà vu ce dossier dans le groupe PMF. On avait prononcé un projet de rejet. Ainsi, ce qu'a examiné le groupe des gastro-entérologues, ce sont les réponses au projet de rejet. Donc, si je comprends bien les subtilités administratives, c'est plutôt un rejet, du coup.

M. VITTECOQ : On reste sur un rejet. Pas d'oppositions ? Pas d'abstentions ? Ainsi, cela va aller vers l'industriel qui répondra à ce qu'il peut répondre.

Après, les renouvellements d'AMM pour Ascorbate de calcium Richard, Nutrilamine et Hyperamine vous posent problème ? On considère que c'est approuvé.

▪ **Médicaments en dermatologie**

M. GARDETTE : Pour Dakin, c'est une mise à jour de l'information et en particulier des demandes de modification des rubriques 4.4 : « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 4.8 : « Effets indésirables » du RCP. L'avis proposé est un avis favorable à la mise à jour de la rubrique 4.4 et défavorable à la mise à jour de la rubrique 4.8.

M. VITTECOQ : Que dit la 4.8 ?

M. GARDETTE : Je reprends la 4.8. C'est la notice. C'est essentiellement une question de forme. Suivant le *guideline* RCP de 2009 : « Les effets indésirables doivent être classés par Système Organe Classe (SOC) et par fréquence », ce qui n'est pas le cas dans la proposition du laboratoire. Ainsi, ils doivent revoir leur formulation de manière à être conforme avec la législation en vigueur.

M. VITTECOQ : C'est le genre de point qui, dans le futur, n'embarrassera plus un groupe de travail parce que vraiment...

M. GARDETTE : Ce sont des choses qui sont purement... Aujourd'hui, on est obligé de les faire passer devant le groupe de travail et la commission d'AMM.

M. VITTECOQ : Nous sommes d'accord avec ces décisions.

▪ **Médicaments de prescription médicale facultative**

M. LIARD : Pour le Bronchodermine adultes, à l'occasion du renouvellement quinquennal, il y avait une demande d'actualisation des rubriques 4.5, 4.7, 4.9 et 5.3. Ceci concernait particulièrement la présence de dérivés terpéniques dans la forme suppositoire. On vous propose un avis favorable à ces modifications.

Pour le Codotussyl toux sèche à la pentoxyverine, c'est une demande de passage devant le comptoir. La pentoxyverine fait déjà partie de la liste des médicaments de médication officinale acceptée. C'est un avis favorable.

▪ **Médicaments en cardiologie et thrombose**

M. THERY : Il y a la Noradrénaline. C'est une nouvelle présentation. Jusqu'ici, c'était 2 mg/ml. Là, ils vont faire une présentation où il n'y a pas besoin de faire de dilution. C'est prêt à l'emploi avec une extension de gamme (1 mg/ml et 0,5 mg/ml). L'avantage, c'est qu'il n'y a pas besoin de faire de dilution qui peut provoquer parfois des ennuis.

Pour la petite histoire, il s'agit d'une mesure d'instructions avec trois questions. On leur avait demandé de faire un reconditionnement seringue pour éviter les manipulations. Ils ont dit que du point de vue technique, ils étaient incapables de faire des seringues. L'absence de conservateurs nécessitait un procédé industriel particulier. Il fallait modifier l'étiquetage, retirer en particulier le mot France – je me suis demandé pourquoi – et faire une lettre au personnel de santé disant que la forme était modifiée. Ils ont accepté, nous aussi. Ainsi, il n'y a rien de spécial.

Evaluateur de l'ANSM : Pour les génériques, il faut que MM. DETILLEUX, MARZIN, CLAUDE et MAINCENT sortent.

M. VITTECOQ : Il n'y a rien de spécifique sur les génériques donc on va considérer que c'est approuvé.

Les reconnaissances mutuelles, il y a des choses à dire ?

- **Plantes**

M. MOULIS : Il y avait invalidation de produits qui sont identiques, venant d'un même laboratoire. Ils ne diffèrent que par la dénomination commerciale. Ils sont à base d'un extrait de millepertuis, en conformité avec la monographie de l'*European Medicines Agency* (EMA). Ils sont présentés dans le cadre de l'usage bien établi. Il y avait une mesure d'instructions. Les réponses sont toutes satisfaisantes. Un avis favorable est proposé.

Puis, il y avait trois modifications. La première concerne le baume Aroma du laboratoire Mayoly. 29 réponses ont été demandées sur des points précis. C'est tout à fait défavorable alors qu'il s'agissait d'une mise en forme au format *Common Technical Document* (CTD).

Pour la deuxième modification, c'est également un avis défavorable. Il s'agit d'un produit arnica gel proposé par le laboratoire Weleda avec deux variations qui paraissaient simples à argumenter. Pour la modification de site, les données de validation concernent une autre spécialité. C'est une erreur inacceptable. Puis, il y a des manques de précision au sujet de la taille des lots qui n'est pas définie de façon suffisamment stricte. Ainsi, c'est un avis défavorable.

Par contre, pour la troisième modification (la Piasclédine), il y a une demande de modification des spécifications de la substance active (un insaponifiable de soja et d'avocat) qui est bien argumentée et qui apparaît tout à fait acceptable. Donc, un avis favorable est proposé pour la dernière modification.

M. BAUMELOU : Pourquoi la Piasclédine passe dans le groupe plantes ?

M. MOULIS : Les substances actives sont des insaponifiables d'avocat et de soja non-Organisme Génétiquement Modifié (OGM).

M. GARDETTE : C'est effectivement une des possibilités quand on a des produits mixtes. Ils peuvent rester, soit dans le territoire de l'AMM pleine et entière, soit passer au niveau réglementation plantes.

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

M. VITTECOQ : J'étais porteur d'un message de M. BERGMANN pour le Dostinex mais il faut que l'on voie l'ensemble des trois.

M. GARDETTE : En ce qui concerne Optidène et Optideso, nous avons un avis favorable du groupe Diabétologie, Endocrinologie, Urologie et Gynécologie (DEUG). Ceci étant dit, il y a une mesure d'instructions proposée par le groupe pharmaceutique pour les deux produits. Je vous propose, en attendant les réponses du laboratoire sur la partie pharmaceutique qui ne permet pas d'avoir l'AMM, d'entériner l'avis favorable sur la partie clinique. Il y a une mesure d'instructions en pharmaceutique.

M. VITTECOQ : Donc, c'est une mesure d'instructions. Ça reviendra.

Evaluateur de l'ANSM : Le plus simple pour le Dostinex, si vraiment il y a eu des remarques de M. BERGMANN, serait de le voir à la fois prochaine.

M. VITTECOQ : Comme c'est une histoire de valvulopathie qui s'en donne à cœur joie, il vaut mieux l'écouter.

M. DIQUET : A propos d'Optideso, une microscopique demande qui est une vieille histoire : dans le document pour les patients, il est mentionné à plusieurs reprises le taux de cholestérol. C'est un problème de vocabulaire. Le cholestérol ne s'exprime pas en taux. C'est une concentration.

Evaluateur de l'ANSM : Concernant Dostinex, j'ai bien reçu le commentaire de M. BERGMANN à propos des valvulopathies. Il y a eu une incompréhension dans le sens où l'avis défavorable de l'Agence concerne un paragraphe où le laboratoire essaie de se dédouaner de ce surrisque dans l'indication hyperprolétinémie. Par conséquent, on est tout à fait en ligne avec M. BERGMANN. Nous refusons ce paragraphe qui est basé sur une étude absolument non recevable. Donc, on ne peut pas se permettre de dédouaner la cabergoline d'un surrisque, même dans l'hyperprolétinémie. On est tout à fait en accord avec M. BERGMANN. Il n'y a pas de souci pour nous.

Concernant le risque de valvulopathie, il est déjà mentionné dans le RCP. Il y a eu un arbitrage européen avec des textes européens. De mon point de vue, tout est bien bordé. C'est la même chose pour tous les agonistes dopaminergiques.

Je pense qu'il avait lu un petit peu rapidement.

M. VITTECOQ : Il ne peut pas l'avoir lu rapidement. La firme demande que soit rajouté le risque de valvulopathie pour cet agoniste dopaminergique. En fait, ce n'est pas la firme qui demande. En fait, c'est le contraire, c'est-à-dire...

Evaluateur de l'ANSM : Eux voulaient rajouter un paragraphe disant que dans une étude, ils avaient démontré qu'il n'y avait pas de surrisque dans cette sous-population. Or, l'étude ne permet absolument pas de dire cela. On a un intervalle de confiance qui comprend la valeur 1. C'est déjà complètement aberrant de ce point de vue-là. Ensuite, on a eu des rapports qui montrent que ce n'est pas le cas, que l'on ne peut absolument pas le dire. On a plusieurs éléments qui permettent de dire cela. Le surrisque peut être aussi bien dans cette indication-là.

M. BAUMELOU : M. BERGMANN demande que l'on dise positivement qu'avec des principes actifs de la même classe, on a observé des...

M. VITTECOQ : C'est dans le RCP. Il y a un paragraphe assez long à ce sujet. Donc, on va considérer que c'est approuvé.

La séance est levée à 10 heures et 55 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :
M. Daniel VITTECOQ

MEMBRES TITULAIRES	MEMBRES SUPPLEANTS
M. Serge BAKCHINE	
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Marc-André BIGARD	
M. Michel BIOUR	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Michel DETILLEUX	
M. Bertrand DIQUET	
	M. Claude MOULIS
	M. Philippe MAINCENT
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	
M. Jean OUSTRIN	
M. Jean-Louis PRUGNAUD	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILAUD	
M. Christian RICHE	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
REPRESENTANTS DES ACADEMIES	
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN
MEMBRES DE DROIT	
	M. Jean GARDETTE
PRESIDENTS DE COMMISSIONS	
	Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN
	Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON
INVITEE HAUTE AUTORITE DE SANTE	
	Le représentant de la Haute Autorité de Santé