

Commission d'AMM du 8 mars 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 10 minutes.

M. VITTECOQ : On a le quorum ou pas?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui.

M. VITTECOQ : J'ai compris que M. MARANINCHI ne sera pas là aujourd'hui.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la Commission n°515 du 16 février 2012**

M. VITTECOQ : Approbation du procès-verbal : si vous avez des commentaires ? S'il n'y a pas de commentaires, on dit qu'il est approuvé.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le Committee for Medicinal Products for Human (CHMP) lors de la réunion du 13 au 16 février 2012**

M. LECHAT : On a, dans l'ordre :

- le point sur les arbitrages européens,
- orlistat,
- Rasilez,
- les antituberculeux et
- les antifibrinolytiques.

Orlistat : nous avons lancé un article 20 de réévaluation à cause de l'hépatotoxicité (la survenue de quelques rares cas d'hépatite grave chez les patients prenant orlistat). L'évaluation finale a fait que le produit n'est pas suspendu. Il reste sur le marché. Il reste en statut de Prescription Médicale Facultative (PMF) pour ce qui concerne Alli.

Le débat était : qu'est ce que l'on peut modifier, proposer comme plan de minimisation de risques vis-à-vis de ce risque d'hépatotoxicité ? Le résultat est un renforcement de l'information dans le RCP. C'est à peu près tout. La proposition d'une étude de pharmacoépidémiologie pour mieux préciser le risque est apparue impossible à faire, voire inutile, dans la mesure où l'incidence est tellement rare. C'est-à-dire que c'est un ou deux cas sur plusieurs dizaines de millions de prescriptions. Aucune étude épidémiologique n'a la puissance pour détecter et évaluer un tel risque. Il était proposé une étude pour exclure un risque augmenté par deux ou trois ; ce qui n'est absolument pas le cas puisque l'on a un cas par dizaine de millions. Le risque relatif, par rapport à l'absence de prise, est extrêmement faible. On a alors abandonné l'idée d'une étude de pharmacoépidémiologie.

Nous avons proposé de réaliser une étude mécanistique *in vitro* pour essayer d'explorer la possibilité d'un mécanisme via les toxines bactériennes intestinales. Il a été jugé inutile de faire une telle étude dans la mesure où ça ne changeait pas strictement le problème en pratique clinique, quelle que soit la réponse.

Le résultat : renforcement de l'information dans le RCP qui était déjà sur le risque d'hépatotoxicité. On en reste là.

Sur Rasilez, c'est l'aliskiren. On s'était posé des questions suite à l'arrêt de l'étude Altitude qui était une grande étude chez les diabétiques, en association avec soit les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), soit les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine 2. Cette étude avait été prématurément arrêtée devant une augmentation de la survenue des complications cardio-vasculaires (notamment les accidents vasculaires cérébraux). Le débat a été lancé de savoir quoi faire de cette information pour les autres indications.

Le résultat du débat est le suivant : on porte une contre-indication de cette association, c'est-à-dire aliskiren avec IEC, ou bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine 2. Cette association est contre-indiquée chez les diabétiques. Elle est contre-indiquée également chez les insuffisants rénaux modérés, avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/minute. On ajoute que, d'une manière générale, l'association n'est pas recommandée quel que soit le patient. Il est vrai que ça correspond à un frein pour la prescription de l'aliskiren.

M. REVEILLAUD : Que fait-on avec nos patients qui sont déjà sous Rasilez, les diabétiques à risques ?

M. LECHAT : C'est l'association qui est contre-indiquée. Si vous avez des patients qui sont diabétiques avec l'association, il faut arrêter l'association. C'est-à-dire que vous décidez : soit vous arrêtez le Rasilez, soit vous arrêtez l'IEC par exemple ; c'est-à-dire qu'il n'y a pas véritablement d'urgence. La discussion a été la relation entre l'altération de la fonction rénale et l'augmentation de ces accidents vasculaires cérébraux. Il n'y a pas d'explication claire. On sait pourquoi la fonction rénale peut s'aggraver. Ça, c'est OK. Vous supprimez l'angiotensine 2. D'accord. C'est déjà plus ou moins connu, même plus que moins. Seulement, le mécanisme d'augmentation des accidents vasculaires cérébraux n'est pas clair. Il n'y a pas vraiment d'explications pour l'expliquer. Est-ce via des problèmes tensionnels ou via des problèmes d'équilibre de balance de l'hémostase ? Ce n'est pas clair, donc, sans urgence. La modification thérapeutique... C'est ce que l'on a mis dans les communiqués de presse où les patients doivent consulter leur médecin pour adapter les thérapeutiques sans urgence.

Pour les antituberculeux : sur la demande de l'Agence européenne, la France a accepté de revoir les doses d'antituberculeux de 1ère ligne (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol) recommandées en pédiatrie. Ce sujet a été soulevé au plan européen suite à l'actualisation des recommandations de l'OMS car un risque de sous-exposition en antituberculeux chez les enfants avait été signalé. L'analyse de la France est en phase avec les conclusions de l'OMS d'augmentation, d'adaptation de doses ou de modification de recommandation de doses de l'éthambutol, de l'isoniazide, de la pyrazinamide, et de la rifampicine chez l'enfant. chaque autorité nationale devra implémenter ces modifications dans le RCP de chaque antituberculeux. L'OMS souhaitait également que des recommandations soient émises pour encourager les industriels au développement des associations fixes d'antituberculeux adaptées à la pédiatrie, inexistantes à ce jour. pour améliorer l'observance dans cette population d'autant plus critique.

Evaluateur de l'Afssaps : Au départ, on pensait que l'OMS avait besoin que l'on se penche sur la cinétique. Finalement, ils avaient fait un travail assez complet sur tous les éléments cinétiques, sachant qu'il n'y a pas beaucoup de données cliniques chez l'enfant. Il est sûr qu'il peut y avoir des disparités sur l'isoniazide. Les contextes sont assez différents. Il peut y avoir une influence de la dénutrition. Finalement, c'est le parallèle entre l'Europe et les pays où la prévalence de la tuberculose est assez importante. Il peut y avoir des disparités qui influencent la cinétique. Globalement on était en accord. Il est vrai que c'était surtout pour qu'il y ait une position harmonisée afin d'inciter les industriels à faire des associations fixes adaptées à la pédiatrie. C'est la demande très critique de l'OMS par rapport à l'adhérence chez l'enfant qui représente une difficulté particulière. C'est surtout ça. On a dit qu'il y avait des prérequis pour les associations fixes, une pharmacocinétique et quelques données cliniques.

M. VITTECOQ : Il est vrai qu'il y avait une demande forte sur les associations fixes qui n'existent pas en pédiatrie. Ça a amené à un premier exercice qui était : est-ce que les doses sont déjà claires ? Ce n'était peut-être pas le cas.

Il est vrai qu'il y a une difficulté : la tuberculose, en Afrique, est un peu différente de celle que l'on a chez nous. Ce ne sont pas les mêmes patients. On avait envie de suivre l'OMS. Cependant, de temps en temps, les changements de doses qu'ils proposaient pouvaient être discutés surtout pour le Rimifon (isoniazide). C'était quelque peu pour les tuberculoses graves. Toutefois on pouvait se demander s'il y aurait de la toxicité avec. De ce fait, on a trouvé un moyen terme.

– Antifibrinolytiques

M. LECHAT : Sur les antifibrinolytiques : l'arbitrage avait été lancé à la suite de l'étude Bart qui avait été réalisée au Canada. C'est une étude académique. Il y a maintenant plusieurs années (au moins 3 ans), cette étude avait amené à la suspension de l'aprotinine car il y avait eu une augmentation de la mortalité. Je vous rappelle que les antifibrinolytiques sont surtout donnés en périopératoire de chirurgie cardiaque pour limiter les saignements péri et postopératoires. Il y a eu suspension de l'aprotinine. Là, il y a eu réévaluation de l'étude avec moult discussions sur les causes éventuelles de cette différence, notamment sur une possibilité de sous-utilisation de l'héparine dans les groupes qui ont eu l'aprotinine, aboutissant à une augmentation de ces complications. C'est resté assez flou. C'est pour cela que nous étions restés négatifs vis-à-vis de l'aprotinine. Ceci étant, la suspension de l'aprotinine a finalement été levée.

Au passage, cet arbitrage a permis l'harmonisation des RCP des autres antifibrinolytiques : l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque. En France, le problème était surtout en pédiatrie. Ça gênait les chirurgiens en pédiatrie de ne plus avoir l'aprotinine. Depuis la suspension de l'aprotinine, ils utilisent l'acide tranexamique. A notre connaissance, il n'y a pas eu de catastrophe. Il n'y a pas eu de problèmes remontés particuliers, soit d'augmentation, dans un sens ou dans l'autre, des échecs de la chirurgie, ou d'augmentation des hémorragies périopératoires. Pour l'acide tranexamique, ça ne change pas. L'aprotinine va être remise sur le marché. On va voir ce qu'il se passe. Cependant, elle n'est toujours pas indiquée chez l'enfant, alors que l'acide tranexamique peut être indiquée chez l'enfant.

M. LIEVRE : Plutôt que la sous-utilisation de l'héparine, le problème a surtout été une très mauvaise qualité de l'étude. On peut pratiquement parler de fraude, de *scientific misconduct*. En effet, l'inspection a révélé des événements qui n'avaient pas été portés au dossier, qui n'avaient pas été inclus dans l'analyse et qui étaient plutôt en faveur de l'aprotinine. Il semble que les auteurs de l'article Bart se soient quelque peu précipités sur un *scoop* pour pouvoir publier, plutôt que d'attendre d'avoir toutes les données qui, si elles avaient été publiées de façon extrêmement sincères, n'auraient pas montré ce qu'elles ont montré : l'excès de risques avec l'aprotinine. C'est, encore une fois, un problème de fraude.

M. LECHAT : Je pense que tu y vas peut-être un peu fort, mais c'est ton opinion. Ça n'a pas été rapporté comme ça au CHMP. Qu'il y ait des données qui étaient réévaluées, vous avez raison. Cependant, il ne semble pas que l'on ait évoqué le terme de fraude au niveau européen.

M. CLAUDE : La priorité concernée par ce produit, je le dis très franchement : aux Etats-Unis et au Canada, l'opinion que M. LIEVRE vient d'exprimer est, par contre, soutenue. C'est une étude entachée. Ce n'est pas une suspension.

M. VITTECOQ : Je suis obligé de faire un commentaire. C'est-à-dire que, compte tenu que nos séances sont enregistrées et filmées, ce qui vient d'être dit là ne me laisse pas étranger. Ce serait bien que l'on mette ça à l'ordre du jour, un de ces jours, pour que ce qui vient d'être dit soit clarifié.

Je découvre un peu l'histoire avec ce que dit M. LIEVRE. Ce n'est pas complètement anodin. Je ne dis pas qu'il faut mettre ce point à l'ordre du jour.

M. LECHAT : Sur ce dossier-là précisément ou d'une manière générale ?

M. VITTECOQ : Non. Je me souviens qu'avec l'aprotinine, c'était très compliqué à gérer avec les chirurgiens pédiatres, avec une prise de risque dans nos décisions et même de savoir si ce que l'on faisait était bien... Là, ce que j'entends m'interpelle un peu. On va y réfléchir.

M. CLAUDE : Si je ne m'abuse, l'acide tranexamique, pas plus que l'acide aminocaproïque, n'avaient les AMM pour les activités qui étaient utilisées pour l'aprotinine.

M. VITTECOQ : Il n'y avait pas l'AMM pour la pédiatrie.

M. LECHAT : L'aprotinine n'avait pas l'AMM et n'a toujours pas l'AMM chez l'enfant.

M. CLAUDE : Aucun produit n'a l'AMM. Tout ce que les chirurgiens faisaient avec l'aprotinine et qu'ils font maintenant avec l'acide tranexamique, c'est hors autorisation.

M. LECHAT : Ils avaient tous l'AMM chez l'adulte.

M. VITTECOQ : Le problème était l'enfant ?

M. LECHAT : Pour l'aprotinine. Il me semble que pour l'acide tranexamique...

M. CLAUDE : Sanofi ne voulait-elle pas faire une seule étude ?

M. VITTECOQ : On ne va pas reprendre la discussion. Si l'on revient sur le sujet, on écouterà...

M. LECHAT : Il y avait le libellé des indications qui était totalement non harmonisé. Il y avait des indications différentes d'un pays à l'autre. Je sais que l'acide tranexamique pouvait être utilisé chez l'enfant.

Evaluateur de l'Afssaps : L'acide tranexamique pouvait être et était utilisé par certaines équipes chez l'enfant. Il faut savoir que, fort de cet arbitrage, il y a également, en parallèle, une harmonisation de l'information scientifique pour l'acide tranexamique qui a eu lieu au niveau européen, pour laquelle la France était rapporteur. On s'est mis d'accord sur des libellés, en particulier des libellés de posologie, ainsi que des descriptions de ce que l'on a comme information scientifique en 5.1 concernant l'acide tranexamique chez l'enfant. On n'a pas pu arriver à une extension d'indication pleine et entière. Néanmoins, on a suffisamment d'éléments dans ce dossier-là pour entériner une utilisation en Europe, chez l'enfant, en sachant que dans tous les pays, ce n'est pas utilisé. Ça dépend, en particulier, des accès aux différents produits.

Pour l'aprotinine : l'aprotinine était largement utilisée hors AMM chez l'enfant. La suspension d'AMM n'a pas entraîné une levée de bouclier telle qu'elle avait été prônée par les experts, en particulier, les chirurgiens cardiaques en pédiatrie. En cas de besoin hors transfusion, ils se sont reportés sur l'acide tranexamique qu'ils utilisent de manière appropriée en chirurgie cardiaque chez l'enfant.

M. LECHAT : Les AMM, ce sont :

Le pixantrone, connu sous le nom de Pixuvri : chimiothérapie dans les lymphomes non hodgkinien. Il a eu une AMM conditionnelle à la réalisation d'une étude supplémentaire. Les résultats de ce développement sont basés sur une seule étude de phase 3, en ouvert versus les traitements de référence choisis par les investigateurs. Ce n'est pas très homogène. L'AMM conditionnelle était obtenue parce qu'il y a un *unmet medical need*, c'est-à-dire, chez les patients qui sont en dernière ligne de chimiothérapie. Il n'y a pas de traitement disponible. Il y a, dans l'essai qui a été fait, un doute sur l'efficacité, notamment chez les patients qui ont déjà été traités par le rituximab en Europe. C'est-à-dire que pour les patients qui ont été traités en Europe, il n'y avait pas de bénéfice très franc. C'est pour cela qu'il y a cette AMM conditionnelle pour ce produit.

Piramax : c'est un dossier pour lequel nous étions rapporteurs. C'est un dossier intéressant puisque c'est un article 58 d'une association pyronaridine - artésunate dans le traitement du paludisme dans les pays du sud-est asiatique.

Qu'est-ce qu'un article 58 ? C'était la première fois que l'European Medicines Agency (EMA) a traité un article 58. Cet article 58 est fait pour l'OMS. Il permet à l'OMS de demander à l'Agence européenne d'analyser un dossier dont l'AMM n'est pas prévue pour l'Europe, mais pour les pays hors Europe. Le *process* d'analyse est le même. La spécificité, l'ambiguïté de ce type de dossier est qu'on l'évalue comme une AMM pour l'Europe, mais ce n'est pas pour l'Europe.

Cette association a un intérêt, compte tenu des problèmes de résistance à l'artésunate qui commence à apparaître dans certains pays. Après moult discussions, on a abouti à une AMM quelque peu restreinte aux pays pour lesquels il y a une faible prévalence du paludisme, mais une forte suspicion de résistance. Ceci correspond actuellement au sud-est asiatique mais pas à l'Afrique.

Le deuxième problème est l'hépatotoxicité de cette association qui fait qu'il y a un pourcentage non négligeable de patients qui ont une élévation des transaminases importante, y compris lors de la première prise (les cures de trois jours). Dans le dossier, nous n'avons pas d'informations sur la toxicité hépatique lors de la reprise ou lors d'une nouvelle cure. En effet, la caractéristique du paludisme est d'être récurrent si l'on se fait piquer par les moustiques. Donc, il faut pouvoir refaire des cures.

On a eu, à ce sujet-là, des discussions avec l'OMS, avec les spécialistes du paludisme dans les régions impaludées. On se posait la question de l'intérêt de donner une AMM à un produit pour traiter le paludisme si l'on ne peut le donner qu'une seule fois.

On a demandé à la firme de faire ou de planifier des études pour préciser la toxicité hépatique lors de la répétition des cures. C'est une compagnie coréenne qui va le faire. Ensuite, en attendant les résultats de ces études, on a restreint l'AMM à une seule cure ; c'est-à-dire, c'est une AMM pour une cure en tout et pour tout. L'OMS nous a confirmé qu'ils étaient preneurs d'une telle AMM, car dans les pays à faible incidence de paludisme, un certain nombre de patients pourront bénéficier d'une seule cure. On espère avoir les informations complémentaires plus tard.

L'intérêt de disposer (puisque'il y a d'autres associations avec l'artésunate) d'une quatrième... Pour l'OMS, c'est important. Ça fait partie de l'arsenal thérapeutique. C'est un peu la même problématique qu'avec les antibiotiques. Les infectiologues aiment bien avoir, dans leur arsenal, un maximum de substances. Ils se les réservent pour éviter le développement des résistances ou pour traiter les patients qui auront été résistants au précédent.

M. VITTECOQ : L'article 58, c'est européen par rapport aux pays... Quelle est la position de la Food and Drugs Administration (FDA) là-dedans ? Intervient-elle également ?

M. LECHAT : La FDA est plus réticente. D'après ce que j'ai compris, il n'y a pas d'article 58 de la FDA parce qu'ils ont une position quelque peu différente. Elle n'accepte pas de donner des AMM qui ne sont pas valables pour le territoire américain. En ce qui nous concerne, nous acceptons de donner une AMM qui ne sera pas valable pour les pays européens. On a l'esprit plus large.

M. VITTECOQ : Ceci étant, on assume aussi les risques. Il y a un besoin qui est un *unmet medical need* dans ces pays. Par contre, imaginons que l'histoire dise qu'il y a des transplantations hépatiques parce que les transaminases augmentent... On assume le risque pour un médicament que l'on n'aura pas sur notre territoire.

Mme BECCHIO : Est-ce que ce produit pourrait être utilisé pour nos ressortissants qui vont là-bas ? Sur place ou...

M. LECHAT : Pas en prophylaxie. C'est en curatif.

M. VITTECOQ : Ils l'auront là-bas si jamais ils sont malades là-bas. C'est la loi du pays.

M. LECHAT : Ça démarrera d'abord au Cambodge.

Le nimenrix, vaccin, antimeningocoque : c'est un vaccin contre les méningocoques du groupe A, C, W135 et Y (ce n'est pas le méningocoque B qui sévit en Seine-Maritime) Ce vaccin a eu son AMM sur des études immunologiques principalement.

Les AMM Sancuso : c'est du granisétron, de la famille des sétrons. C'est un patch pour le traitement des nausées et vomissement des chimiothérapies. Lorsque vous avez beaucoup de nausées et vomissements, ce n'est pas forcément très facile de prendre un traitement par voie orale, d'où l'intérêt potentiel du patch. L'AMM a été donnée sur une bioéquivalence. Je sais qu'il y a eu pas mal de discussions là-dessus, mais finalement l'AMM a été donnée à ce patch de granisétron pour le traitement des vomissements des chimiothérapies.

Les extensions d'indications :

- Byetta : c'est l'exénatide, extension avec l'association à l'insuline ;
- Humira : c'est l'extension à l'indication dans la rectocolite hémorragique. Humira, c'est l'adalimumab, l'indication dans la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte ; chez l'enfant, c'est l'indication dans la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis ou le crohn.

M. LIEVRE : J'aurais une question d'ordre général à poser à l'Agence à propos du répertoire des médicaments. Récemment, j'ai consulté le répertoire sur un médicament très récent. J'ai vu qu'il n'y avait pas de document attaché, pas de RCP.

J'ai pensé que c'était le fait que l'AMM soit très récente. Je me disais que le RCP n'était pas encore implémenté. Je suis remonté dans le temps. Je me suis aperçu, par exemple, que l'on n'en avait pas non plus pour le Préviscan. On ne peut pas dire que c'est un médicament très récent.

Je pense que c'est problématique sur le répertoire des médicaments de l'Agence que l'on ne puisse pas trouver le RCP pour de très nombreux médicaments. Là, je ne sais pas, pour tous ceux que j'ai testés pour chercher le RCP sans le trouver, qu'est-ce qu'il reste lorsque l'on veut interroger, lorsque l'on veut obtenir le RCP ? Il reste le Vidal qui est payant, privé. Je trouve extraordinaire que le RCP ne soit pas accessible à travers l'Agence française de sécurité sanitaire. C'est sans doute avec les noms qui ont changé... Néanmoins, on devrait avoir accès au RCP. Pourquoi cet état de fait ?

M. LECHAT : C'est purement technique. On est en train, depuis longtemps, de mettre à jour cette base de données du répertoire des spécialités pharmaceutiques. Il n'est pas complètement à jour. Il faut le mettre à jour. Je n'ai pas de réponse autre que de dire que je suis complètement d'accord avec vous. Il y a un retard à la mise à jour, à la mise en ligne, sur le répertoire de tous les RCP.

M. VITTECOQ : On ne peut pas tout faire. Ceci étant, il y a peut-être une priorisation sur certains. Le Préviscan, pour lequel il y a des recommandations derrière les fiches techniques, avec le carnet.. est sur le site de l'Agence.

M. DETILLEUX : Deux questions brèves concernant l'orlistat : c'est une situation préoccupante. Ce médicament est en vente libre par décision européenne. C'est très largement utilisé en vente libre, sans compter des pays étrangers à l'Europe. Je ne suis pas sûr que la réponse à la question posée soit bonne. Modifier le RCP en changeant l'adjectif, en déplaçant la virgule, ne constitue peut-être pas, pour un médicament en vente libre, la réponse la plus appropriée.

Est-ce qu'à l'occasion de la réévaluation de la balance bénéfice / risque, on a, éventuellement, avancé la remise en cause du statut des médicaments sans ordonnance ? C'est ma première question sachant que ce que l'on proposait laisse quelque peu dubitatif.

Deuxièmement : que pensent les spécialistes pointus de toutes ces questions avec la classe réévaluation de l'imputabilité des rapports de causalité pour un évènement d'incidence aussi faible ? Est-ce que l'on doit cependant considérer que cette relation est établie ou, au contraire, penser qu'il y a peut-être d'autres causes à la survenue des accidents ? Qu'en pense-t-on ?

M. VITTECOQ : C'est la première réponse à la deuxième question qui est nécessaire. Ensuite, on voit ce qu'il faut faire.

M. LECHAT : Sur la décision concernant la vente libre, on s'est heurté à une opposition farouche de la majorité des Etats membres pour modifier le statut de commercialisation. Ça reste en statut de PMF, voire d'accès libre.

M. DETILLEUX : Quels sont leurs arguments ?

M. LECHAT : Il n'y avait pas d'arguments pour le changer. A partir du moment où l'on n'a pas d'argument, M. BOUR va aussi confirmer... Si l'on n'est pas convaincu de la toxicité hépatique, parce que le médicament n'est pas absorbé, et que l'on a un ou deux cas d'hépatite grave où le patient... Qu'est-ce qu'il prenait ? Il n'y avait comme médicament que le médicament... Il y a d'autres causes d'hépatite. Les hépatites médicamenteuses sont une des causes des hépatites graves.

Si vous voulez, ceci explique cela. Certes, on n'a pas été convaincu par la relation au fait cause - effet : orlistat - toxicité hépatite sévère. On notifie que l'on a observé des cas d'hépatite dans le RCP. Si vous avez des signes hépatiques, il faut alerter votre médecin.

M. BOUR : Il y a un certain nombre d'arguments qui vont contre le potentiel hépatotoxique du produit. Le premier qui est indirect n'est pas résorbé. On a du mal à expliquer une hépatotoxicité directe. L'autre produit qui a été incriminé est l'acarbose. Est-ce que l'acarbose est un grand hépatotoxique ? A priori non plus. C'est le premier argument.

Le deuxième argument : en règle générale, lorsque l'on a une hépatotoxicité, ça va s'exprimer cliniquement de différentes façons : soit par une augmentation modérée des transaminases, soit par une augmentation plus importante dans un contexte « d'hépatite aigüe ». A ce moment-là, c'est important d'avoir des arguments histopathologiques qui vont en faveur du rôle du médicament, c'est-à-dire une atteinte centrolobulaire et un infiltrat inflammatoire contenant des éosinophiles.

Par la suite, si l'on continue le traitement ou si l'on réadministre le produit, on va vers les hépatites fulminantes ou subfulminantes. Le profil de l'orlistat n'est pas vraiment dans ce sens-là puisque l'on tape directement sur les hépatites fulminantes ou subfulminantes.

Il faut savoir que, malheureusement, en dehors du paracétamol en surdosage, dans beaucoup de cas, une hépatite fulminante (environ 20 à 30% des cas), on n'en connaît pas l'origine. S'il y a un médicament qui est là, on le prend. Il y a 25 ans, avec le Lexomil, on disait que le Lexomil était hépatotoxique.

Ce qui manque, en plus, ce sont des cas sporadiques... Le premier cas d'hépatite fulminante avec l'orlistat est arrivé quelques mois ou une année après sa commercialisation aux Etats-Unis. Ce sont des cas qui existent depuis très longtemps. Malheureusement, ce qui est important pour renforcer le degré de relation de causalité à l'échelon populationnel est la notion de réintroduction positive. Si mes souvenirs sont bons - je n'ai pas revu le dossier récemment - il n'y avait pas de cas de réintroduction positive, ce qui fait qu'il y a un faisceau d'argument qui n'est pas vraiment en faveur du rôle hépatotoxique du produit. Un produit hépatotoxique, en règle générale, à l'échelon mondial, comme il est vendu, on n'aurait pas un cas d'hépatite fulminante par an. On en aurait beaucoup plus.

On peut dire qu'en pharmacovigilance, on ne recueille pas les cas. Cependant, pour les hépatites fulminantes, on les recueille puisque l'on a tous un réseau avec les hépatologues. On travaille avec les hépatologues main dans la main depuis longtemps. Je crois que c'est une affaire qu'il faut suivre. Ça me paraît difficile de dire que l'orlistat est hépatotoxique à l'échelon population.

M. BERGMANN : Juste un petit point aussi pour répondre à M. DETILLEUX concernant le statut de listage et l'automédication : ce n'est pas lié au produit. C'est lié à la définition même d'une situation médicale ou le diagnostic peut être fait par le malade lui-même. C'est le cas de ce type de pathologie où le traitement peut être conduit, prescrit et suivi sans conseil médical. C'est aussi complètement le cas de ce genre de produit, a fortiori, si l'on sait que l'hépatotoxicité est douteuse : soit on est favorable à cette prise en charge d'un symptôme de pathologie pour décharger le médecin d'une activité qu'il a du mal à faire, vu la démographie

médicale (à ce moment-là, on encourage ce type d'attitude), soit on veut que le médecin contrôle tout toujours. On met tout en listé.

Par contre, dans cette situation de quelqu'un qui veut perdre quelques kilos, à quoi sert le médecin si c'est une décision qui conduit à la prise d'un médicament qui, à l'évidence, avec des millions et des millions de patients traités, n'a pas de toxicité ?

M. DETILLEUX : Vous répondre nous amènerait trop loin. Je ne le ferai pas mais je ne suis pas complètement convaincu. Encore, faudrait-il, pour soutenir ce raisonnement, que l'efficacité sur le moyen terme soit confirmée. Or, il ne l'est pas. Je pense que c'est un autre débat.

M. VITTECOQ : On arrête là.

On modifie l'ordre du jour pour que l'évaluateur - parce que vous devez partir - nous fasse les interactions médicamenteuses.

▪ Interactions médicamenteuses

Evaluateur de l'Afssaps : C'est une grosse mise à jour que l'on va faire. Cette fois-ci, je vais vous parler de quelques sujets assez importants.

Nous supprimons l'interaction "inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et clopidogrel, que nous avons mise un peu avant tout le monde, il y a trois ans et demi de cela. Au vu de deux études contrôlées avec l'oméprazole et l'ésoméprazole, qui montrent qu'il n'y a pas d'effet délétère de l'IPP sur l'activité du clopidogrel d'une part, et surtout lors de la dernière publication de Circulation, qui montre bien que les IPP sont des marqueurs de gravité de l'interaction dans l'étude PLATO et n'interagissent pas en tant que tels, nous décidons de supprimer cette interaction.

Là, encore une fois, on prend les devants. Je pense que ça va lever la perplexité qu'il y avait chez de nombreux cardiologues. La Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) avait interrogé l'Afssaps, à ce sujet, en juillet. Nous leur avons dit que l'on était en train de réévaluer ça. Au CHMP de juillet, j'avais fait un point sur le doute sérieux que cette interaction posait et qu'il faut mettre en opposition avec, en revanche, un génotype déficient sur l'enzyme qui fait complètement consensus dans la communauté internationale. Les patients déficitaires en enzyme CYP2C19 ont véritablement une moindre réponse au clopidogrel. Ça, la littérature est très convergente là-dessus.

Deuxième point, nous retirons également une interaction spiramycine - colchicine. La colchicine sort de plus en plus au niveau des interactions médicamenteuses. On a vraiment un œil dessus. C'est un médicament, quoique ancien, qui a une marche thérapeutique très étroite. De plus en plus de rhabdomyolyses remontent du terrain, et ce également dans la littérature. Il y avait eu un point fait par Saint-Vincent-de-Paul en 2003 avec, pratiquement tous les macrolides et la pristinamycine, la Pyostacine*. Nous l'avons retenue en 2003.

Il y a deux ans, deux cas étaient remontés de la base nationale de pharmacovigilance avec la spiramycine. Comme le mécanisme d'action de la colchicine n'est pas complètement élucidé, on s'est davantage orienté vers un mécanisme P-glycoprotéine (P-gp)-dépendant. Dans ces conditions, nous avons extrapolé l'interaction, déjà retenue pour les seuls macrolides, à la spiramycine. Nous avons mis une contre-indication, comme on l'avait mise pour tous les autres macrolides.

Il se trouve que, dans de nombreux cas (maladie périodique notamment et femme enceinte), la Rovamycine* reste un traitement de choix. Ça pose un vrai problème aux médecins. Nous sommes retournés analyser de plus près les deux cas de la base nationale. En les examinant, on peut concevoir que la spiramycine n'était pas le facteur déclenchant de la rhabdomyolyse qui est survenue dans un contexte d'antécédents de cirrhose éthylique, sans compter qu'en plus, dans ce cas-là, la spiramycine avait été interrompue une semaine avant la survenue de la rhabdomyolyse. En général, les rhabdomyolyses surviennent, certes de façon décalée, avec le traitement concomitant et non pas lorsqu'il a été interrompu.

Dans le deuxième cas, c'était une hépatite active post-transfusionnelle. Il y avait également du Sporanox* (itraconazole) et de la Pyostacine*. Ce sont, au moins, deux facteurs confondants qui dédouanent, malgré tout, la spiramycine jusqu'à présent jamais impliquée dans des interactions. Nous allons supprimer cette contre-indication, j'espère, pour le bonheur des utilisateurs.

Ce sont de vieilles molécules, la colchicine, la spiramycine et la quinine. On ne peut pas dire non plus que c'est très récent. Ce n'est pas le Pyramax*. La quinine vient de faire son entrée dans le club très fermé des substrats à risque du CYP3A4. Elle est une molécule dont les concentrations augmentent beaucoup, aussi bien avec les inhibiteurs du CYP3A4, qu'avec des médicaments qui seraient un peu liés à la P-gp. Son exposition diminue beaucoup avec les inducteurs. Elle diminue de 90%. Nous avons mis une association

déconseillée avec les inducteurs puissants, dans le cadre de l'indication paludisme, et non pas dans celui de l'indication crampe.

Au terme d'une quinzaine d'années d'utilisation - ou peut-être un peu moins - le mycophénolate mofétil, pour lequel le groupe de travail "Interactions" n'a jamais retenu d'interaction cliniquement significative, nous avons retenu deux interactions qui sortent. Elles sont modérées. Avec les immunosuppresseurs, ça fait 30% de baisse des concentrations. C'est important. Nous retenons une interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons et le mycophénolate mofétil, non pas l'acide mycophénolique (sa prodrogue, qui s'appelle Myfortic*). Nous la retenons pour le Cellcept*.

M. VITTECOQ : L'association est fréquente chez les patients.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, absolument.

Il y a plusieurs études avec plusieurs IPP qui montrent une baisse des concentrations. Il y a un papier qui montre une tendance non significative (parce que les effectifs sont très faibles ; il n'y a même pas eu de statistiques qui ont été faites) qui montre tout de même une petite tendance au rejet chez les patients sous IPP. Il y a un papier qui montre ça avec le Cellcept et non pas avec le Myfortic.

M. VITTECOQ : Il va y avoir une communication de l'Agence sur ce sujet ??

Evaluateur de l'Afssaps : Ça a été fait au niveau européen. On était rapporteur sur le Myfortic. On a pointé cette absence d'interaction avec le Myfortic en faisant ressortir sa négativité. Là, c'est passé pour Cellcept et les génériques de Cellcept au niveau européen.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il va y avoir une information du milieu de la transplantation là-dessus ?

Evaluateur de l'Afssaps : Bien sûr, j'espère.

M. VITTECOQ : Les gens lisent les RCP. Cependant, lorsqu'ils ont l'habitude de le prescrire...

Evaluateur de l'Afssaps : Vous voudriez que l'on fasse une information ?

M. VITTECOQ : Pour moi, c'est une information qui interpelle un peu. Je dis : c'est très fréquent comme association...

Evaluateur de l'Afssaps : Absolument. D'ailleurs, on se demande dans quel cas on ne donne pas d'IPP.

M. BEAUMELOU : Comment peut-on expliquer qu'il y en ait avec le mycophénolate et pas avec le Myfortic ? N'est-ce pas simplement un effet, un nombre de prescriptions ? Je ne comprends pas.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, il y a eu une vraie étude de phase I avec mesure des expositions en double aveugle croisé. Il est possible que ce soit la même interaction que l'on vient également de retenir avec deux classes d'antibiotiques qui sont les pénicillines A et les fluoroquinolones. Ce ne sont pas des petites classes. Ils montrent également une baisse de 30% du mycophénolate circulant, probablement due à une action sur la flore intestinale qui jouerait sur la glucuronidation entérocytaire. 30%. Ce sont les trois premières interactions pour le MMF.

Les molécules, ce n'est pas parce qu'elles sont vieilles qu'elles n'ont pas d'interaction. L'azithromycine commence à pointer son nez. Ça fait très longtemps que l'on connaît l'interaction clarithromycine - digoxine. Maintenant l'azithromycine sort aussi un peu. Elle n'est plus si anodine que l'on voulait le croire. Il y a également des cas avec simvastatine ou atorvastatine.

Avant-dernier point, nous retenons l'interaction IEC / gliptines. Là, ce sont aussi des co-prescriptions fréquentes. Les gliptines sont des inhibiteurs de la DPP-IV, laquelle enzyme est impliquée dans le processus de dégradation de la bradykinine. Elle-même intervient dans les angioœdèmes sous IEC.

On a clairement des études épidémiologiques qui montrent que, sous l'association, il y a une plus grande fréquence de la survenue d'angio-œdème lorsque les patients prennent des gliptines. IEC plus un hypoglycémiant, c'est tout de même très fréquent.

Dernier point : le citalopram et l'escitalopram qui ont été récemment épinglés comme torsadogènes, nous les avons dé-contre-indiqués au même titre que les neuroleptiques, car en psychiatrie lourde, ça pose un véritable problème de changer d'antidépresseur. On a eu des appels de psychiatres, c'est important, qui disaient qu'ils étaient très gênés chez leurs patients qui ont plusieurs neuroleptiques et un antidépresseur. On ne change pas, on ne *switche* pas l'antidépresseur comme ça. Le citalopram aurait un effet torsadogène qui a mis longtemps à sortir. Ça fait longtemps que cette molécule... Nous le mettons au même niveau que la méthadone et les antiparasitaires de type halofantrine, luméfantrine ou pentamidine. Ce sont des associations déconseillées et non pas des contre-indications, des verrouillages formels.

M. BEAUMELOU : J'ai une question. C'est sur la quinine à dose utilisée dans les crampes : est-ce qu'il y a des événements cliniques indésirables en rapport avec ces modifications pharmacocinétiques que vous avez rapportées ?

Evaluateur de l'Afssaps : Pas la moindre.

M. DOUCET : J'ai plusieurs petites questions pour revenir sur le citalopram et l'escitalopram. Qu'en est-il des autres inhibiteurs spécifiques de recapture ? Ça ne vous tente pas d'élargir ? Dans la mesure où vous diminuez le niveau de contrainte, ce que l'on peut comprendre, c'est qu'il n'y a pas de signal ? Il n'y a rien d'autre ? On attend ? Est-ce que c'est un effet de classe ou est-ce que c'est uniquement lié à la molécule ?

Evaluateur de l'Afssaps : Les torsades de pointes, en général, c'est un effet lié à la molécule. C'est rarement un effet de classe.

M. DOUCET : Les autres antidépresseurs sérotoninergiques sont en dehors du coup ?

Evaluateur de l'Afssaps : Absolument.

M. DOUCET : Absolument ou c'est parce que l'on n'a pas trouvé encore de... non ?

M. VITTECOQ : Tant que l'on n'a pas trouvé, on n'a pas trouvé.

M. DOUCET : Est-ce qu'il n'y a pas lieu de donner un message ? C'est pour éviter un peu le *marketing* qui peut se faire par rapport à ça, en disant : « Nous, on n'a pas de torsades de pointe ». Je ne suis pas spécialiste là-dedans. Ça me semble curieux qu'il y en ait uniquement sur ce médicament et non pas sur d'autres.

Evaluateur de l'Afssaps : Je pense que vous dites cela parce que vous pensez aux neuroleptiques phénothiaziniques qui, eux, certainement par un effet stabilisant de membrane *quinidine-like*, ont tendance à être torsadogènes, notamment l'halopéridol et le pimozide, qui sont les plus méchants d'entre eux. Au niveau antidépresseur, ce sont les premiers antidépresseurs du monde à être épinglés au niveau torsades de pointes.

M. DOUCET : Autre chose sur la digoxine et le Kayexalate : je vois qu'il y a eu un débat dans votre groupe de travail que vous avez rapporté. Vous expliquez que vous ne pouvez pas l'exprimer du fait que l'hypokaliémie liée au Kayexalate peut, bien entendu, interférer avec la digoxine. Par contre, c'est lié lorsque la posologie, je cite : « n'est pas correctement adaptée ». Finalement, vous dites : « On ne peut pas le signaler ». Si j'ai bien compris votre texte, c'est page 8 du groupe n° 97 : digoxine et cationésine sulfosodique (Kayexalate), vous marquez : « Ce n'est pas une interaction médicamenteuse à proprement parler. L'hypokaliémie est un effet indésirable de la résine lorsque la posologie n'est pas correctement adaptée. Dans ce cas, les conséquences de l'hypokaliémie sont attendues ».

J'ai l'impression que le Kayexalate, on le donne à la cuillère sans savoir s'il va y avoir ou non une hypokaliémie. On ne peut pas toujours le prévoir. Est-ce qu'il ne vaut mieux pas maintenir cette interaction en conseillant d'être prudent ?

Evaluateur de l'Afssaps : Ce n'est pas une interaction. C'est ce que l'on a tendance à appeler des « interactions poupées russes ». C'est-à-dire que si l'on se met à mettre les conséquences des effets indésirables de médicaments en interaction avec ceux qui n'ont pas un effet direct, tout est retenu avec tout. Là, on est dans le cas d'un usage du Kayexalate qui ne serait pas approprié. On n'est pas dans le cas d'un effet direct du Kayexalate sur le potassium.

M. DOUCET : Est-ce que ça figure quelque part dans le RCP (ou quelque part ailleurs, à ce moment-là) de ces deux produits ? Je n'ai pas regardé.

Evaluateur de l'Afssaps : Très certainement oui, dans la rubrique posologie.

M. LECHAT : Dans le RCP de la digoxine, ce n'est pas marqué quelque part que l'hypokaliémie renforce la toxicité ?

Evaluateur de l'Afssaps : Bien sûr que c'est marqué.

M. DOUCET : L'hypokaliémie, on est d'accord. Le problème serait de dire, pour le prescripteur : « Vous allez mettre du Kayexalate. Votre malade a de la digoxine. Faites déjà attention. N'attendez pas l'hypokaliémie ». C'est un peu comme ça que je le vois.

Evaluateur de l'Afssaps : A ce moment-là, vous mettez les interactions avec tous les torsadogènes puisque l'hypokaliémie favorise la torsade de pointes.

M. DOUCET : Dans ce cas-là, il faudrait pouvoir le mettre, mais ailleurs. Je suis d'accord.

M. VITTECOQ : C'est le problème récurrent du RCP, ou du traité de médecine. C'est-à-dire que l'on peut dire aussi en cas de diarrhée...

M. DOUCET : Je sais. Cependant, en pratique courante, on voit tellement d'erreurs sur les ordonnances que ça fait un peu frémir par moment.

Deux autres remarques de méthodologie : il est juste, bien entendu, que le groupe ait évalué dronédarone et antivitamines K. Le groupe a évalué saxagliptine, c'est-à-dire l'Onglyza, dans la mesure où c'est un médicament qui interfère fort sur le cytochrome.

Je suis extrêmement surpris - mais c'est à chaque fois ce que l'on remarque lorsqu'il y a de nouvelles molécules - que ces nouvelles molécules qui sont tout de même susceptibles d'être associées (si l'on prend le cas de la dronédarone, par définition, elle est associée avec des antivitamines K) n'aient pas été évaluées avant l'autorisation de mise sur le marché, n'aient pas été évaluées un minimum sur les interactions potentielles. Bien entendu, on va dire que ce sont des molécules au niveau de l'Europe ; c'est le CHMP. Il est anormal que l'on soit amené, quelques mois après la sortie de ces molécules, à passer ces sujets-là. On devrait pouvoir avoir un minimum d'information lorsque l'on sait que ce sont des produits métabolisés par le cytochrome ou, au contraire, des inducteurs ou des inhibiteurs. On n'a pas, la plupart du temps, le minimum d'information. Ce n'est pas une justification. Je le demande à Béatrice. Elle fait bien son travail. Il est anormal qu'elle ait à le faire.

Evaluateur de l'Afssaps : Je parle de tête. Il me semble bien que dans le dossier Multaq, la warfarine avait été étudiée. Ensuite, les cas d'hémorragie sont survenus a posteriori dans les études cliniques. C'est remonté, a posteriori, après la commercialisation. C'est là que l'on a retenu une interaction.

Deuxièmement, le Multaq est un inhibiteur du 3A4. Pour avoir une interaction PK avec les anticoagulants oraux, il faut inhiber le 2C9. A priori, on n'attend rien. Tout avait été fait comme il fallait.

M. DOUCET : C'était aussi l'histoire de la saxagliptine. C'est pareil.

Evaluateur de l'Afssaps : On l'a évalué sur le plan européen, sur le plan métabolique. La saxagliptine, il n'y a franchement pas grand-chose. On attend les interactions cliniquement pertinentes.

M. DOUCET : Justement, je pense que l'on ne devrait pas attendre. Je comprends ce que vous dites. Je pense qu'encre une fois, ces produits, lorsque ce sont des produits qui touchent le cytochrome, on devrait avoir un minimum de choses. Je rappelle ça. Lorsque les coxibs étaient sortis sur le marché, il y avait eu une étude d'interaction à l'époque avec six patients - si mes souvenirs sont bons - sur antivitamines K et coxibs. A l'époque, ça n'avait pas été retenu. Il y a eu des accidents. Je pense que les industriels devraient faire un minimum, au moins d'évaluation.

Evaluateur de l'Afssaps : Quand les coxibs sont sortis, ils ont eu les interactions avec les anticoagulants, exactement comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

M. LECHAT : L'interaction dronédarone - warfarine a été étudiée dans le dossier. C'est au plan cinétique. Simplement, les complications hémorragiques, vous ne les avez pas forcément au cours des essais dans le développement. Vous les avez après, dans la vraie vie. Cette interaction, bien évidemment, a été documentée. C'est dans le RCP au plan cinétique.

M. LIEVRE : Il y a une nuance que j'ai du mal à comprendre dans le relevé du groupe 96. Il s'agit de la naltrexone. On lit (c'est page 12) : « + analgésiques morphiniques agonistes : risque de diminution de l'effet antalgique », « + morphiniques agonistes-antagonistes : risque de diminution de l'effet antalgique et/ou d'apparition d'un syndrome de sevrage ». Je n'arrive pas à comprendre pourquoi l'on n'a pas la mention du risque d'apparition d'un syndrome de sevrage avec les analgésiques morphiniques agonistes. Une fois qu'un patient a développé une tolérance à Moscontin* et que l'on est obligé d'augmenter régulièrement les doses, si par exemple, on lui donne de la naltrexone, il va faire un syndrome de sevrage.

Je ne vois pas pourquoi le syndrome de sevrage serait réservé aux agonistes-antagonistes pour lesquels il ne reste plus grand-chose dans la pharmacopée. On n'utilise finalement que le Subutex.

Evaluateur de l'Afssaps : Cette nuance servait à faire le *distinguo* entre l'effet analgésique pur recherché qui, bien entendu, donne un syndrome de sevrage. Vous avez complètement raison. Par contre, il n'est pas aussi brutal. Il ne nécessite pas forcément une hospitalisation en urgence, comme dans le cas d'un sevrage au Subutex.

M. VITTECOQ : Juste deux points avant : il faut que je m'excuse de l'absence de M. MARANINCHI qui est retenu au ministère pour les dispositifs médicaux. Par ailleurs, il faut que David fasse son rôle sur les liens d'intérêts de la séance.

Evaluateur de l'Afssaps : Comme à chaque fois, je projette les liens d'intérêts qui ont été décelés avant la séance. Je me permettrais de les rappeler au fur et à mesure, dès que les dossiers se déroulent. Pour le dossier de réévaluation du bénéfice / risque, il faudrait que M. LIARD sorte de la salle, s'il vous plaît.

M. BERGMANN : On a un gros dossier anti-infectieux. On aimerait bien savoir comment ça marche à l'Agence depuis qu'il n'y a plus de groupe de travail anti-infectieux ?

Evaluateur de l'Afssaps : Concernant ce gros dossier anti-infectieux, c'est le fruit du groupe de travail anti-infectieux. C'est l'issue de cette évaluation. Sinon, il y a quelques membres du groupe qui sont restés. C'est sûr que l'on n'a plus la collégialité des 50 membres. On a des avis. On essaye de récupérer une collégialité avec des sollicitations ponctuelles. C'est sûr que, de toute façon, on est aussi dans la perspective d'une reconstitution des groupes de travail, de façon générale, pour l'Agence. Là, on est dans la finalisation des avis. C'est encore le fruit du travail du groupe de travail anti-infectieux. Il n'y a pas eu entre-temps de nouvelles demandes.

M. VITTECOQ : Il y a eu un certain nombre de dossiers que l'on a vu à part entière. Si vous voulez que je vous dise exactement ce que je pense, ça me fait encore un peu plus du travail. Ça nous fait un galop d'essai pour essayer de recruter de nouveaux experts. Je n'ai pas envie de dire que c'est une chance. Cependant, ça nous permet de nous entraîner. Ça amène, éventuellement, à définir un certain nombre de règles que j'ai mis dans le document que je vous ai fait circuler. Pour ce document, si vous avez des commentaires - on ne pourra pas en parler maintenant - faites-les moi remonter. J'ai compris que la direction générale l'avait pris avec intérêt. Faites-le assez rapidement parce que j'ai cru comprendre que le directeur général souhaitait en discuter en Conseil d'administration, c'est ça ? C'est ce qu'il m'a dit.

M. RICHE : Bravo pour ce texte. Je suis persuadé qu'il y a plein de collègues qui ont contribué de façon nominale ou anonyme. Ça vaudrait la peine de faire un petit recueil de votre synthèse. C'est une contribution extrêmement intéressante (qu'il faudrait publier) de réflexion des experts sur l'expertise. Je participe à une formation d'enseignant. Je demanderai l'autorisation si, par exemple, ce document, avec votre synthèse et les différentes contributions anonymisées ou nominales, était émis, ça ferait, pour les étudiants que j'ai eus, un superbe document de réflexion.

M. VITTECOQ : Le directeur général n'est pas là aujourd'hui. J'imagine que...

M. RICHE : Il ne faut pas la perdre cette réflexion.

M. VITTECOQ : Dans quinze jours il sera là. Eventuellement, on verra avec lui s'il souhaite que l'on fasse un point...

M. RICHE : Je trouve que ça en vaut la peine. C'est une très belle synthèse. Comme toujours, on n'est pas toujours d'accord avec tout dans une synthèse. C'est normal. Ça vaut la peine justement d'avoir un véritable document.

M. VITTECOQ : Pour en revenir à la question que posait M. BERGMANN, si je fais référence à ça, par exemple, ce que j'ai marqué dedans sur les centres de référence - j'ai eu une discussion avec le directeur général là-dessus - est une vraie question. Ce n'est pas que dans le domaine de l'antibiotique. Il y a des centres de référence à un niveau national. Il est vrai que les centres de référence ont des liens d'intérêt avec l'industrie, on ne conçoit pas un centre de référence qui n'a pas de lien avec l'industrie. A un moment, une Agence doit pouvoir se retourner vers les centres des références. Il est centre de référence ou il ne l'est pas. Il faut sortir des ambiguïtés. On s'est appuyé particulièrement sur cette notion de centre de référence C'est dans le domaine de la microbiologie. Pour répondre et finir sur votre question, les pharmacologues du groupe n'ont pas démissionné. Les cliniciens n'ont pas complètement tous démissionné. Les microbiologistes ont démissionné totalement. De ce fait, on se retourne vers les centres de référence. En l'occurrence, par exemple, pour la teicoplanine, on s'est basé sur le centre de référence du staphylocoque.

Evaluateur de l'Afssaps : Cela dit, il est sûr que pour nous, la démission du GTA a été une perte. Au niveau professionnel et humain - je parle également au nom d'Isabelle Pellanne - ça fait des années que l'on travaillait avec l'ensemble des membres. On a perdu la richesse de la collégialité, c'est une collaboration au sens professionnel et humain. C'est sûr que travailler sans le groupe est difficile. On va essayer de retrouver d'autres modalités.

▪ Réévaluation du bénéfice / risque des spécialités à base de pristinamycine

Evaluateur de l'Afssaps : Sur la pristinamycine, c'est encore le fruit du travail de l'ensemble du groupe de travail anti-infectieux que l'on finalise à ce jour. C'est de la réévaluation du bénéfice / risque sur la base d'un signal au plan de l'efficacité et non pas au plan de la sécurité d'emploi. C'est le risque en termes de perte de chance dans l'analyse du bénéfice / risque.

Globalement, la pristinamycine est un antibiotique de la famille streptogramines qui a deux groupes de composants : A et B. Les deux sont bactériostatiques. L'association des deux confère la bactéricidie. C'est une AMM ancienne, qui date de plus de 30 ans et qui a perduré comme ça avec un certain nombre d'indications assez diverses dans le respiratoire, le cutané, le génital, l'os, la prophylaxie endocardite infectieuse. Finalement, elle avait vécu comme ça sur des années.

Au niveau de son spectre, elle a un intérêt notamment sur le *Staphylococcus aureus* et sur les *Streptococci* en particulier le *pneumoniae* mais également sur *pyogenes*. Il n'y avait pas de préoccupation particulière sur la résistance, ni également sur la tolérance. C'est essentiellement d'ordre digestif. Elle a vécu toutes ces années de façon assez tranquille dans l'arsenal thérapeutique.

A l'époque il y avait une indication ORL. Il n'y avait pas l'angine clairement identifiée. Elle était globalisée dans l'indication ORL. Au niveau du groupe de travail, à l'occasion de l'élaboration de la recommandation sur les infections respiratoires hautes, il avait été demandé au laboratoire de faire une étude spécifique dans l'angine pour mieux caractériser le schéma posologique et pour mieux la délimiter. Finalement, cette étude (on l'a demandée en 2005) arrive en 2008. Ce qui se passe, c'est que versus avec le comparateur de référence l'amoxicilline, ils avaient testé la non-infériorité logiquement, mais il y a des résultats largement en défaveur de la pristinamycine.

C'est sûr qu'ils avaient été ambitieux sur la durée de traitement qui a été courte (à quatre jours). Ceci nous a conduit à revisiter l'ensemble des indications. C'était une AMM ancienne. En premier lieu, ça repose la question dans le respiratoire et ce, de façon plus globale.

On a demandé un dossier de réévaluation du rapport bénéfice / risque sur la base de ces éléments. On avait analysé en juin 2011. Première analyse : il y a eu plusieurs échanges avec le laboratoire. Clairement, la pharmacocinétique, pharmacodynamique de la pristinamycine est mal caractérisée. Il est vrai qu'il y a des difficultés sur le plan de la pharmacocinétique. C'est complexe même pour la bioanalyse. Il y avait des nécessités d'investigations complémentaires pour étayer les schémas posologiques.

Sur le plan des données cliniques, pour chaque indication : en premier lieu, les laboratoires avaient essayé de discuter les causes possibles de la moindre efficacité observée dans la survenue d'angine. Au même moment, ils ont mis en avant que la dose ou la durée de traitement était inadaptée pour avoir, au niveau du tissu amygdalien, des concentrations suffisantes pour éradiquer *Streptococcus pyogenes*. Ça reste des hypothèses. En tout état de cause, il y a une différence de 50% entre les deux bras en défaveur de pristinamycine. On a conclu qu'il fallait nécessairement une nouvelle étude dans l'angine pour maintenir la possibilité d'utilisation de la pristinamycine dans l'angine.

En ce qui concerne les autres indications : une à une, on a globalisé sur les indications qui avaient été jugées mal étayées par l'ensemble du groupe. D'une part, soit il n'y avait pas d'étude clinique spécifique. C'est une AMM de la validation qui date des années 70. Finalement, en odontostomatologie, génitale prophylaxie endocardite, même l'ensemble des recommandations ne mettent pas la pristinamycine au niveau des options thérapeutiques. Il n'y pas d'étude clinique. Il n'y a pas de consensus scientifique sur l'utilisation de la pristinamycine dans ces indications. Au niveau ostéoarticulaire, il y avait quelques données. Elles n'ont pas été jugées suffisantes parce qu'elles sont anciennes et limitées.

Au niveau des indications avec des données cliniques récentes, c'est essentiellement :

- la sinusite maxillaire aiguë,
- les exacerbations bronchite chronique,
- la pneumonie, et
- les infections cutanées.

Ce sont les seules pour lesquelles, soit un dossier avait été versé, soit il y avait des données de la littérature.

L'indication sinusite reposait sur deux études, dont l'étude de Gehanno qui a été publiée en 2004 et qui comparait la pristinamycine versus la céfuroxime. On n'a pas, dans le cadre de la réévaluation, remis en question cette indication. Bien entendu, la sinusite, comme pour tout antibiotique ce n'est pas toute sinusite. C'est la sinusite maxillaire aiguë hyperalgique. Là, c'est couvert par les recommandations de bonne pratique au plan respiratoire.

Au niveau des exacerbations de bronchite chronique, il y a également une étude récente qui avait permis de valider le schéma à 1 g x3 pendant quatre jours que l'on avait analysée et qui ne soulevait pas de problème majeur.

Dans la pneumonie, il y avait deux études dans les années 90 qui étaient discutables au plan méthodologique parce que pilote non comparative pour l'une d'elle. Pour l'autre, il y avait un comparateur de posologie suboptimale. Il y a une étude plus récente publiée par Trémolières, avec une méthodologie plus acceptable, avec environ 400 patients, en double aveugle *randomisée*. Globalement, sur les résultats en per protocol, la non-infériorité a été établie. Il y avait une borne à 10%. En ITT modifiée on était juste à 10,98%. Le GTA avait considéré que c'était acceptable néanmoins, en tenant compte en des propriétés pharmacodynamiques sur le pneumocoque, c'est globalisé, même si au total avec limites.

Dans les infections cutanées : il y a plusieurs études comparatives dans les pyodermites superficielles et les érysipèles qui n'ont pas soulevé de problèmes particuliers dans le cadre de la réévaluation. Ça a étayé l'intérêt, l'efficacité en écho avec les données en pharmacodynamique.

Au total, on a globalisé au niveau du GTA. On a supprimé, car mal étayées, les indications en odontostomatologie, génitales, osseuses, prophylaxies de l'endocardite. Celles qui pouvaient être maintenues qui, finalement, étaient étayées par des données plus récentes étaient au niveau des infections cutanées, ORL respiratoires basses (pneumonie, exacerbations). Il y avait nécessité d'investigations complémentaires pour renforcer la démonstration clinique.

On a vu le laboratoire pour éclairer les membres de la Commission d'AMM sur les différentes indications. Il est clair qu'ils ont admis les limites qui avaient été soulignées par l'ensemble du groupe sur la prophylaxie de l'endocardite, les infections génitales dont prostatiques, odontostomatologie et ostéoarticulaire. Ils n'avaient pas objecté sur ces insuffisances. Ils acceptent la suppression de ces indications.

Ils ont aussi accepté de mener des investigations complémentaires. Il est vrai que les paramètres PK PD de ce médicament enregistré depuis très longtemps sont mal caractérisés. Ils ont accepté de mener des investigations complémentaires sur modèle animal, en fonction du germe, c'est concentration ou c'est temps dépendant. Il y a aussi nécessité, en fonction des données sur le modèle animal : revenir sur la cinétique pour mieux caractériser les paramètres cinétiques chez le volontaire sain. Il y a des difficultés de bioanalyse et des difficultés au plan expérimental pour les dosages de la pristinamycine, pour la caractérisation pharmacodynamique. C'est sûr que ça va prendre du temps.

La question se pose néanmoins de consolider le schéma posologique avec une nouvelle étude clinique. Logiquement, comme il fallait revoir les paramètres PKPD, il fallait un modèle clinique pour appuyer l'ensemble. Au départ, on leur avait demandé dans l'angine. Ça permettait aussi de revoir si les résultats dans l'étude angine qui étaient assez inattendus étaient bien expliqués par une durée trop courte, ou un schéma, ou une dose insuffisante. On leur a demandé de reproduire l'étude angine avec un schéma optimisé.

Le laboratoire ne souhaite pas faire une étude angine car c'est hors recommandation. Les recommandations dans le respiratoire, au vu des résultats dans l'étude angine n'ont pas mis la pristinamycine. C'est déjà sorti des recommandations thérapeutiques. Ils considèrent qu'ils n'ont pas à mener d'autres études cliniques en plus des investigations PK PD qu'ils vont mener. Il est vrai que ce qui est admis c'est que l'on avait dit que dans le respiratoire, il n'y avait pas de réserve majeure. Cependant, la démonstration était restée limitée.

Finalement, dans les indications actuelles, il y a du respiratoire, du cutané, de l'odontostomatologie, génital, osseux, prophylaxie. On a mis infection ORL. Pourquoi n'a-t-on pas mis sinusite ? On le précise dans la posologie sinusite maxillaire aiguë. Dans l'otite, il y a les recommandations en bonne pratique de mettre la pristinamycine dans l'otite. Ce sont les recommandations qui avaient aussi été vues avec les membres du GTA. C'est, à la limite, ouvert à discussion. On avait essayé d'éviter de rendre hors AMM l'indication dans l'otite, sachant qu'il n'y a pas de forme pédiatrique en tant que telle. Une démonstration clinique dans l'otite est difficile en termes de faisabilité. Chez l'adulte, le nombre d'évènements est assez limité. De toute façon, les démonstrations dans l'otite sont assez difficiles compte tenu aussi de la résolution spontanée.

On a globalisé l'ORL. Pour autant, on a mis, dans la rubrique 4.4, une mention négative sur l'angine, sur l'otite, on précise que ça ne repose que sur la pharmacodynamique.

Ensuite on a mis dans l'indication exacerbation bronchite chronique, des pneumonies de gravité légère à modérée, comme dans l'étude clinique de Trémolières et l'infection de la peau et des tissus mous.

La mise en garde est en cross référence dans l'indication ORL. On met bien que l'étude angine a montré une différence de 48% et on dit que sur l'otite, les données sont très limitées. Pour les sinusites chroniques, ce n'est pas documenté.

Les questions qui se posent, à ce jour, aux membres de la Commission d'AMM sont : êtes-vous favorables à la révision des AMM des spécialités à base de pristinamycine ? Ceci avec :

- maintien des indications respiratoires et cutanées,

- suppression des indications qui avaient été octroyées depuis plus de 30 ans et qui n'avaient pas été revues en fonction des standards actuels et qui, finalement, ont été revisités à la faveur de cette étude angine, et
- la mise en garde sur l'ORL.

Ceci, en tenant compte des engagements du laboratoire à soumettre des résultats des investigations sur modèle animal et de pharmacocinétique humaine.

Par ailleurs, est-ce que l'on demande au laboratoire de mener, en parallèle de ces investigations, une étude clinique dont le modèle pourrait être la pneumonie ?

Il est vrai que le laboratoire a tendance à dire : « On peut le faire de façon séquentielle. Attendons de bien caractériser les paramètres PK PD pour, après, mener, si étude clinique il y a ». On serait plutôt à attendre au moins les investigations. Cela dit, on peut considérer, d'ores et déjà, de conforter les schémas qui sont aujourd'hui entérinés.

M. VITTECOQ : En pratique, on est face à un antibiotique qui est sur le marché depuis 30 ans et dont le dossier est imparfait. C'est d'ailleurs pour ça qu'il n'y a qu'une AMM France. Il aurait du mal à passer le cadre d'autres pays. Ceci étant, c'est un antibiotique, par rapport à d'autres médicaments qui ont 30 ans, qui est réellement actif. Je crois que l'on ne peut pas revenir sur le fait que la Pyostacine est active. De surcroît, nous sommes dans une situation où on manque d'antibiotique. Il offre, malgré tout, un intérêt. Ce d'autant qu'en termes de tolérance, ce n'est pas vraiment ça qui va nous poser des questions, bien que si l'on augmente les doses, c'est un peu moins toléré. Lorsque l'on discute avec les prescripteurs, 3 g est moins bien supporté que 2 g. Ça ne tue pas les gens mais c'est un peu moins bien supporté.

A vrai dire, la discussion part de l'industriel qui veut étendre ses indications dans l'angine... Manque de pot, ça ne se passe pas comme ils le pensent...

Evaluateur de l'Afssaps : Ça part de l'Agence qui avait demandé au laboratoire de faire une étude angine pour mieux caractériser, en support, des recommandations de bonne pratique dans le respiratoire. Par la suite, ils font l'étude angine. Ils sont ambitieux dans le *design*.

L'étude est négative. Ça refait revisiter l'ensemble. C'est sûr que l'on n'avait pas de signal de tolérance qui a fait, depuis longtemps, revoir ce dossier.

M. VITTECOQ : A l'occasion du dossier angine, ça lève la question. Mais sapristi ! Qu'est-ce que ça donne aussi dans les autres indications ? Après tout, si ça marche moins bien dans l'angine, ça marche peut-être moins bien dans beaucoup d'autres secteurs.

On fait le toilettage. On se rend compte qu'effectivement, il y avait plein d'indications dont on se demande pourquoi elles existent. Je pense que vous êtes tous d'accord qu'il y en ait certaines que l'on peut retirer : infections osseuses particulièrement. On se demande vraiment comment on a pu se laisser aller.

La vraie question qui est posée, celle qui m'interpelle, est la question que pose Nathalie. Par exemple, dans la pneumonie qui est une pathologie assez sévère, il est vrai que si l'on refaisait une étude pneumonie - c'étaient les discussions que l'on avait eu au GTA et dont on avait discuté ensemble avec les évaluateurs et l'ensemble de l'unité - on aurait peut-être des résultats qui nous interpelleraient. Lorsque l'on a discuté avec l'industriel, on a posé la question, en dehors d'affiner le PK PD pour avoir un dossier qui soit équivalent au dossier que l'on doit avoir pour un antibiotique en 2012, de refaire une étude pneumonie. Eux n'ont pas envie. Ils l'ont dit très clairement. Ils n'ont pas envie, on peut les comprendre. Ça fait 30 ans qu'ils commercialisent le médicament.

Il faut savoir que c'est un poste de dépense non négligeable. La Pyostacine coûte cher. Il est vrai que l'on est mal à l'aise. C'est là où je voudrais que la Commission puisse nous aider dans la discussion que l'on peut avoir. Si l'on se dit : « Oui, il faudrait faire une étude pneumonie », on se demande laquelle ? Quel doit être le produit de référence ? A la limite quelle dose ? Il est vrai qu'à partir du moment où ils vont faire des études PK PD, comme ils auraient dû les faire il y a bien longtemps, on risque, comme toujours, de se faire balader un certain temps. Ce n'est pas un bon terme. Cependant, sur le fond, on a envie de se dire : « Si l'on avait ces résultats de pharmacocinétique, on serait plus à l'aise pour formater une étude ». Dans la discussion que l'on a eue avec l'industriel, j'ai été quelque peu exigeant. Je pense qu'il faut, à un moment ou un autre, qu'il y ait une étude clinique qui soit refaite pour lever tous les doutes.

Ce n'est pas générique.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est Sanofi qui a lui-même fait ses copies. Ce ne sont que des produits de Sanofi.

Il n'y a pas de générique. Probablement, c'est la difficulté au niveau cinétique. C'est sûr qu'a priori, il y a une complexité. Il y a différents sous-composants. Il y a peut-être des réserves. Par la suite, toute difficulté peut être surmontable. Il est vrai que ce n'est pas simple.

M. BAUMELOU : Compte tenu de l'importance de l'indication pneumonie, si une nouvelle étude n'est pas réalisée, ça ne peut pas rester dans le domaine de l'indication du médicament. Le problème de ce dossier est qu'il nous fait remonter un problème bien plus important. C'est : qu'est-ce qu'on leur offre en face ?

Le vrai problème est que s'ils démontrent tout ça, s'ils font un bon dossier, ils vont avoir 30 génériques tout de suite. Ce ne sera pas difficile à faire. L'industriel dit : « Mais attendez, enlevez-moi pneumonie puis, c'est tout ! ».

Sur les vieilles molécules, c'est un problème permanent. Sur l'automédication, c'est la même chose. On leur dit : « Augmentez vos indications d'automédication ou étudiez de nouvelles indications ». Ils savent très bien que dès qu'ils auront l'indication, ils n'ont aucun intérêt ; ils sont génériques.

M. VITTECOQ : L'indication pneumonie, ils l'ont à l'heure actuelle.

M. BAUMELOU : Ils l'ont, mais il faut l'enlever s'ils ne font pas d'étude. Ça, c'est simple. La pneumonie est une indication clinique d'une telle gravité que l'on ne peut pas laisser faire des soins qui sont hors indication. Par contre, c'est logique de leur dire : « Faites l'étude pneumonie ». Eux ont dit : « On ne va pas la faire. Ça va être générique le lendemain où j'aurais l'indication ».

Evaluateur de l'Afssaps : Pour pneumonie : il est vrai qu'on l'a mis dans « légère à modérée ». On est conscient des limites. Il y avait une étude de non-infériorité. S'il y a une utilisation, on n'a pas de signaux de perte de chance malgré une utilisation assez large. Globalement, on a l'activité sur le pneumocoque. On a une étude clinique *randomisée* double aveugle. On avait accepté le niveau de démonstration tout en disant qu'il était limité. Par la suite, c'est pour consolider le niveau de démonstration. Cependant, il n'a pas été jugé rétroactif pour avoir l'indication pneumonie aujourd'hui.

M. DIQUET : Ce sont deux remarques. D'abord, concernant la bioanalyse. C'est épouvantablement compliqué. C'est une substance qui n'est pas facile à caractériser, à identifier. De là découle tous les problèmes pour faire une étude de pharmacocinétique *in vivo*. On n'arrive même pas à le doser de façon satisfaisante.

Ma remarque initiale concernait plutôt l'ajout des mises en garde. C'est une remarque générale. Je continue de penser que lorsque l'on a affaire à des études de non-infériorité, la rédaction derrière est épouvantablement difficile. Quand on lit (et que l'on n'est pas méthodologiste) : « La non-infériorité n'est pas démontrée », pendant un quart de seconde, on se demande si, au fond, ce n'est pas une molécule qui est active. Il faudrait avoir une rédaction qui respecte la méthodologie et qui, en même temps, soit instantanément explicite pour celui qui n'est pas féru des études de supériorité, de non-infériorité ou d'équivalence.

Evaluateur de l'Afssaps : Même à ce titre, à la limite on pourrait même dire que tout est superfétatoire. Il y a une différence de 48% entre les deux bras en défaveur de la pristinamycine, peu importe l'hypothèse testée initialement. Il est vrai que l'on peut largement simplifier la mise en garde. Je suis d'accord.

M. VITTECOQ : C'est-à-dire que l'on pourrait simplement dire : « Il n'a pas été conclu l'efficacité de la pristinamycine dans le traitement de l'angine à streptocoque ».

Evaluateur de l'Afssaps : On pourrait dire qu'il y a eu une différence de 48% avec un intervalle de confiance.

M. DIQUET : Peut-être même que l'on pourrait aller jusqu'à dire que c'est le comparateur qui s'est avéré supérieur.

Evaluateur de l'Afssaps : Là, on a dit : « En défaveur ».

M. LIEVRE : J'ai deux remarques de forme et une de fond. Sur la forme, page 22 : il y a des erreurs dans les nombres qui sont donnés sur le tableau du haut de la page.

Dernière ligne : on nous parle de 100 succès cliniques, la case de droite. Ça devrait être probablement 199, à condition que le pourcentage soit exact.

En bas, six lignes avant la fin, c'est un peu n'importe quoi sur les effectifs. On nous parle de 339 patients inclus. Il y en a, au moins, 371. Il y en a plus qui ont été inclus. On ne sait pas très bien. Je crois qu'il faudrait que ça soit revu.

A propos de cette étude de Trémolières, c'est l'étude qui a été retenue pour la pneumonie.

M. VITTECOQ : Elle a été versée au dossier.

M. LIEVRE : Elle a été retenue par un groupe sur la pneumonie.

Elle démontre la non-infériorité sur la population per protocole. Le problème est que l'on n'a plus de non-infériorité sur la population en *Intention To Treat* (ITT) modifiée. Ça, c'est très curieux. Pourquoi demande-t-on une analyse principale sur la population per protocole dans les études de non-infériorité ? C'est parce que l'on s'attend toujours à ce qu'en intention de traiter, on démontre beaucoup plus facilement la non-infériorité. En intention de traiter, on inclut les patients qui ne prennent pas bien leur traitement. On inclut ceux qui sont inclus à tort et qui, a priori, ne sont pas sensibles au traitement. Ça a tendance à biaiser vers le centre.

Ici, c'est le contraire. Je trouve que c'est préoccupant pour un antibiotique. L'analyse per protocole nous donne la comparaison de l'efficacité intrinsèque des deux molécules. L'analyse en intention de traiter nous donne la comparaison de l'efficacité sur le terrain, tel que ça va être réellement au plus proche de l'utilisation quotidienne réelle des médicaments avec la mauvaise observance, les erreurs de diagnostics et les erreurs de population cible.

Ça porte à réflexion. On peut se demander si, effectivement, sur le terrain, on ne peut pas se retrouver avec une Pyostacine qui n'est pas aussi efficace que le produit de référence. Là, c'est un argument de plus pour demander à la firme, soit une nouvelle étude spécifique dans la pneumonie, soit une remise en cause de cette indication dans la pneumonie.

M. DETILLEUX : Je rejoins complètement une analyse à la fois lucide et désabusée de M. BAUMELOU concernant les perspectives de nouvelles études. Je revendique également ce que dit M. LIEVRE.

Il faut faire cette étude parce que ce serait dramatique. Vous avez rappelé que l'on n'était pas très riche en matière de d'antibiotique. L'aliskiren, ce n'est pas difficile. Là, c'est gênant, en termes de santé publique, de ne pas savoir et de prendre l'habitude de s'en passer alors qu'en termes de coût et de tolérance, ces médicaments ont de très grandes qualités. Bien entendu, il faut une étude. Néanmoins, je crois que typiquement, c'est une question de santé publique vis-à-vis de laquelle l'industriel a des raisons de trainer un peu les pieds. C'est typiquement une étude qui devrait être initiée par les pouvoirs publics avec un financement public. On doit avoir la réponse ; on doit l'avoir dans un délai, si possible, rapide. Nous devrions, s'agissant de produits très anciens qui peuvent garder un potentiel réel, pouvoir initier ce type d'étude et ne pas constamment compter sur les industriels qui ont aussi leur propre logique et leur propre façon de fonctionner.

M. VITTECOQ : On ne va pas rentrer dans le débat économique. Bien entendu, ce n'est pas dans le champ de la commission. Ceci étant, l'assurance maladie considère que c'est un poste de dépense non négligeable. La Pyostacine, il faut le savoir, est le plus important et le plus coûteux des antibiotiques.

C'est pour cela que l'industriel – à mon avis – a des droits, des devoirs.

M. ROUVEIX : C'est le plus coûteux mais pas le plus prescrit. Ce dossier, je le vois arriver ici ; ça me rappelle le pain quotidien du travail du groupe anti-infectieux. Je me pose des questions par rapport à la raison de son arrivée ici aujourd'hui.

C'est un dossier global, général, qui est bien au-delà du produit lui-même et qui fait appel aux recommandations. Je rappelle que dans la pneumonie, ce produit - à ma connaissance - n'est pratiquement pas utilisé. En tout cas, il n'est pas dans les recours de la pneumonie. Si ce n'est, je crois, en dernière...

M. VITTECOQ : Si, mais pas en première intention.

M. ROUVEIX : Pas du tout en première intention. Il n'a pas l'indication angine. C'est un dossier, à l'évidence, qui devrait être repris comme exemple pour bien d'autres antibiotiques dont il faut revoir les indications. Tous les vieux antibiotiques sont dans ce cas-là. Il y a un paquet d'antibiotiques dont il faudrait revoir les indications. Le GTA se proposait de le faire au fil des demandes.

Je me pose le problème de : comment traiter un dossier comme ça, aujourd'hui, dans une réunion où l'on dit : « Il faut une étude pneumonie. Non, il n'en faut pas, l'antibiotique est trop cher. ». C'est un dossier qui ne peut pas se traiter comme ça. C'est dans le cadre de toute la politique du bon usage des antibiotiques.

M. VITTECOQ : Raison de plus. Ce dossier a été traité dans le cadre du GTA, il y a six mois ou un an. L'étude angine nous a interpellés. Au niveau de l'Agence, on l'a passé dans nos réunions bénéfice / risque en disant : « C'est une remise en question du médicament, pas pour le risque mais pour le bénéfice. Une perte de bénéfice égale un risque malgré tout ». On en était à s'interroger sur : « Comment allait-t-on le gérer au niveau bénéfice / risque ? »

On a discuté avec l'industriel. L'industriel, par rapport à la problématique de l'essai thérapeutique pour lequel j'entends que vous êtes plutôt à dire qu'il faut faire un essai thérapeutique, est arc-bouté sur son truc.

M. ROUVEIX : Si je comprends bien, M. VITTECOQ, actuellement, les conclusions, celles du GTA, étaient de garder trois indications. C'était la sinusite ; là, il y a eu une étude à peu près correcte. C'était l'exacerbation bronchique aiguë, et la troisième, je ne me souviens plus. Il n'y avait pas là-dedans...

M. VITTECOQ : Il y avait la pneumonie.

Evaluateur de l'Afssaps :: Ça, ce sont les conclusions du GTA. C'est-à-dire que sur la pneumonie, il avait été considéré sur la base de l'étude de Trémolières, que la pneumonie était acceptable. C'est sûr que...

M. ROUVEIX : De gravité légère à modérée.

Evaluateur de l'Afssaps :: C'est ce qui est mis : de gravité légère à modérée. Ils ont expliqué. Il y avait des inclusions à tort ; il y avait aussi un peu plus de troubles digestifs. Sur la mITT, ça sortait de 10.98. Ils n'ont pas 10% en non-infériorité et 20% mITT par rapport au per protocole. C'était 10.98.

C'était en écho à l'activité sur le pneumocoque. Il y a cette étude. C'était dans les recommandations. Ça permet aussi l'épargne de molécules qui sont plus sélectionnantes en termes de résistance. Il y avait un accord sur ce point. Là, c'est vraiment dans la lignée qu'il fallait reconsolider les paramètres PK PD avec modèle animal et faire un modèle d'étude clinique. A l'époque, le GTA avait dit : « angine ». Ça permettait aussi de récupérer l'indication angine.

M. VITTECOQ : On laisse tomber l'angine parce que ça n'intéresse personne. C'est clair qu'il ne faut surtout pas le donner dans l'angine. Je suis plutôt pour que l'on retire, que l'on laisse simplement : il n'est pas bon dans l'angine. C'est tout. La vraie question, pour moi : dans les maladies infectieuses qui posent problèmes, c'est la pneumonie. C'est de savoir si ce médicament qui est utilisé par certains parce qu'il y a marqué la pneumonie dedans, est une perte de chance ou pas. Je trouve que ça devrait être assaini là-dessus.

M. BERGMANN : Deux questions et un commentaire : si l'on fait une étude dans la pneumonie, quel est l'antibiotique de comparaison ? Est-ce que ça doit être un macrolide ou est-ce que ça doit être de l'amoxicilline ?

commentaire : dans la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. du 29 décembre 2011, il est prévu un Groupement d'Intérêt Public (GIP) pour faire ce type d'étude indépendante, y compris des études de pharmacoépidémiologie. Ce n'est pas complètement exclu que ça puisse, partiellement, voire totalement répondre à cette question à partir du moment où l'on pourrait bénéficier d'une base de données de qualité. Si la loi est appliquée, est-ce que l'on ne pourrait pas s'aider de ce GIP pour concevoir quelque chose qui répond à la question, a fortiori, si l'industriel traîne un peu les pieds ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je ne verrais pas pourquoi le coût de cette investigation soit au niveau public et non pas à l'industriel ? On lui demande de conforter une indication. Il faut qu'il investisse dans ce développement-là. Après, c'est une question. Si les membres de la Commission d'AMM considèrent qu'une étude complémentaire dans la pneumonie doit être menée, ça, il faudra que le laboratoire s'y plie pour maintenir l'indication.

Sur le comparateur, à l'époque, c'était l'amoxicilline. A priori, elle est maintenue dans les recommandations. Par la suite, on peut revoir. De toute façon, si l'on demande une étude clinique, on demandera au laboratoire de soumettre un protocole. On validera la méthodologie. On aura l'occasion de revoir l'ensemble du schéma de l'étude.

M. PRUGNAUD : On est dans un cas assez typique où, M. VITTECOQ, vous dites : « On ne peut pas regarder le problème économique ». Là, je ne suis pas d'accord. On est obligé de le regarder.

M. VITTECOQ : On l'a évoqué.

Ce n'est pas dans le champ de notre commission.

M. PRUGNAUD : OK. Cependant, il y a un vrai problème. On se trouve dans une situation où éventuellement, un industriel, compte tenu du faible niveau de prescription... Le produit est cher. Pourquoi ? Il y a un faible niveau de prescription et un faible niveau d'utilisation.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, il est utilisé largement.

M. VITTECOQ : On ne rentre pas dans les chiffres de vente. Ce n'est pas le champ de la commission.

M. PRUGNAUD : On ne rentre pas. Cependant, le problème de la pneumonie, on peut très bien comprendre que l'industriel, pour des raisons économiques ne fasse pas l'étude. Est-ce que l'on a des moyens de

l'obliger ? Ce n'est pas du tout sûr. Ou bien, est-ce qu'il y a un problème, un véritable problème – et on doit le poser – de santé publique derrière qui impose que cette étude soit faite ? Là, dans le nouveau cadre de l'Agence, il y a peut-être des possibilités à explorer.

Je crois que c'est une discussion qui doit avoir lieu, entre autres, au niveau du Conseil scientifique de l'Agence. On doit aborder de tels problèmes. Est-ce qu'il y a une vraie raison de santé publique à faire une telle étude avec le fait, en plus, que c'est un antibiotique, que l'on manque d'antibiotiques, que l'on manque de ceci ? Lorsque l'on a besoin d'un traitement où l'on ne va pas pouvoir utiliser un dérivé de la pénicilline ou autre ou... que peut-on utiliser d'autre ? Je crois que le problème est vraiment posé.

M. VITTECOQ : Pour donner du sens à tout ce que l'on fait et faire référence, entre autres, au document dont on parlait tout à l'heure, je pense – je suis attaché à ce point-là – que les experts doivent répondre à des questions précises que l'on leur pose. On répond à une question précise. La première : il nous paraît que tout ce qui a été dit va dans le sens qu'il faut retirer toutes les indications dont on a parlé. La deuxième question c'est la pneumonie, il faut que l'on tranche aujourd'hui. Il y a un problème de santé publique ou pas sur la pneumonie à travers l'utilisation actuelle de cet antibiotique tel qu'il est dans le RCP. On dit, si vous êtes d'accord : « Il faut qu'une étude soit faite ». Ensuite, c'est la responsabilité de l'Agence de trouver comment on fait une telle étude Ce n'est pas à nous de dire... Après, on revient vers nous pour nous demander : « Tiens, on pense faire ça, ça ou ça, telle étude, est-ce que c'est bien ? » Sur le fond, on n'a pas à savoir si c'est l'industriel, si c'est le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), si c'est le machin...

Il faut qu'une étude soit faite pour lever le doute. Il y avait un doute sur l'angine. L'angine a donné ce résultat-là. Il y a une discussion sur la pneumonie. Faut-il que le doute soit levé ? C'est comme ça que je pense qu'il faut que l'on raisonne.

M. LECHAT : Il y a tout de même une étude de Trémolières. Je suis d'accord avec vous, M. LIEVRE : une étude de non-infériorité, justement, c'est la population per protocole que l'on retient. Là, avec la per protocole, la non-infériorité est obtenue.

Si vous prenez la population en ITT, en plus - je ne connais pas mais le *point estimate* doit être le même, c'est l'intervalle de confiance qui augmente. Effectivement, vous sortez des bornes. Il y a 400 patients dans l'étude. Il ne faut pas non plus la mettre à la poubelle.

M. LIEVRE : Bien entendu. Cependant, en ITT, votre intervalle de confiance rétrécit puisque vous avez plus de patients. Ça, c'est clair.

M. LECHAT : Pas forcément.

M. LIEVRE : Si.

M. LECHAT : Ça dépend...

Il devrait y avoir plus de variabilité.

M. TRINH-DUC : En termes de visibilité, par rapport à l'extérieur, les recommandations sur la pneumopathie sont récentes. La Pyostacine est en deuxième ligne. L'étude qui a été retenue est Trémolières. Comment peut-on expliquer aux praticiens, aux prescripteurs, à nos collègues que, tout d'un coup, alors que le niveau de preuve a été considéré comme acceptable et que si l'étude n'est pas faite, par exemple, l'AMM va être retirée de la pneumonie alors que l'indication avait été retenue, que le niveau de preuve avait été retenu pour la Pyostacine, on dise : « Eh bien non, la preuve n'est pas suffisante ? » Comment peut-on garder une crédibilité ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est bien pour ça que je précise que le GTA avait considéré que la démonstration était acceptable, certes limitée. Là, la question se pose de consolider cette indication et non pas de la retirer. L'issue de la discussion du GTA était de maintenir l'indication pneumonie et même de consolider l'ensemble des indications avec un modèle clinique. On pourrait dire qu'effectivement, le modèle clinique qui paraît le plus pertinent, par rapport à la sévérité, donc avec un caractère discriminant, serait la pneumonie.

Au départ, même le GTA avait proposé une étude dans l'angine en tant que modèle clinique pour avoir les paramètres PK PD en plus un modèle clinique pour revalider ces paramètres PK PD.

M. VITTECOQ : Pour être clair avec les membres de la commission, lorsque l'on a réévalué le bénéfique / risque, l'industriel a versé la publication de l'étude de Trémolières. Le rapport d'étude, l'avons-nous ou pas ?

Evaluateur de l'Afssaps : On avait la publication de cette étude.

M. VITTECOQ : On n'a pas le rapport d'étude. A la limite, ce que l'on peut faire, dans un premier temps, c'est exiger (il n'a pas voulu le faire ; l'industriel traîne un peu des pieds) le rapport final que l'on va analyser (si vous êtes d'accord, M. LIEVRE, vous nous aiderez à l'analyser). Peut-être que ce sera suffisant pour lever des doutes sur la pneumonie, comme le dit M. LECHAT. Après tout, 400 patients, ce n'est pas négligeable. S'il y a le moindre doute, il est évident que, de toute façon, il faut certainement faire plus.

M. TRINH-DUC : Une deuxième partie : si l'étude sur l'angine était sortie positive et s'ils avaient été moins ambitieux sur la durée de traitement parce qu'ils ont voulu le faire, est-ce que cette question-là aurait été abordée aujourd'hui ?

M. VITTECOQ : Ça aurait été abordé dans le cadre de tous les médicaments qu'il faut que l'on voit parce qu'ils ont trente ans d'âge. La prescription n'est pas du tout négligeable. Le coût de dépense, en termes de santé publique, n'est pas négligeable.

Evaluateur de l'Afssaps : C'était dans les angines et dans les sinusites.

M. VITTECOQ : Vous êtes d'accord pour que l'on fasse cet assainissement-là ? A la limite, la pneumonie, on ne bouge pas pour l'instant. On demande à avoir le rapport d'étude que l'on va analyser. Ça reviendra ; d'ailleurs, on le remettra à l'ordre du jour de la Commission d'AMM. On décidera à ce moment-là. Sur le fond, j'ai le sentiment que s'il y a le moindre doute, la pneumonie, on est exigeant. On demande une étude.

Evaluateur de l'Afssaps : On leur demande à avoir le rapport d'étude et un projet d'étude clinique dans la pneumonie pour consolider. A priori, dans la publication, dans tout le rapport, on va retrouver que la mITT sort à 10.98. Globalement, on n'a qu'une étude clinique. Finalement, est-ce que l'on demande aussi, d'ores et déjà, que le laboratoire fasse une proposition d'étude clinique dans la pneumonie ?

M. VITTECOQ : On voit le rapport d'étude. On analyse ; on discute en interne. On fera, en bénéfique / risque, ce que l'on veut. A la limite, on vient à la Commission si c'est nécessaire. Est-ce que vous êtes d'accord avec ça ?

M. DOUCET : Je pense qu'il n'y a pas eu de réponse à la question de M. TRINH-DUC.

M. VITTECOQ : C'est-à-dire ?

M. DOUCET : Sa question a été de dire : comment va-t-on présenter les choses vis-à-vis de l'extérieur, alors qu'il y a des recommandations qui ont été ajustées récemment, et que maintenant, on va dire : « Maintenant, on fait des études ? »

M. VITTECOQ : M. CLAUDE, les experts répondent à des questions précises. L'institution, la direction générale sauront comment gérer le dossier en termes de communication. Je leur fais confiance. C'est leur problème. Ce n'est pas le nôtre. Moi-même, en tant qu'enseignant en maladies infectieuses, je suis mal à l'aise.

M. DOUCET : Derrière ça, il y a une autre question. C'est : pourquoi faut-il revoir quelque chose qui a été, semble-t-il, récemment mis au point par le GTA ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je reviens sur le point publication, rapport d'étude. A priori, on va rester sur la même difficulté, est ce que l'on l'admet la non-infériorité. Il est vrai que sur la per protocole qui concernent la population la plus discriminante en non-infériorité, on remplit les critères.

Sur la mITT, comme l'a dit M. LIEVRE, il est vrai que c'est moins attendu. On sort. Cependant, ça reste compatible avec un 10%. Si l'on avait mis une borne à douze, on serait en accord. Il y a un moment où l'on met le curseur. Il est vrai que le GTA, dans l'ensemble, était en accord avec maintenir cette indication tout en disant : « Bien sûr, ce n'est pas sur les pneumonies sévères ; c'est bien légères et modérées comme dans la démonstration clinique ». C'était vraiment un modèle clinique pour consolider la démonstration globale.

M. VITTECOQ : Vous êtes d'accord pour que l'on arrête là ?

▪ REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE D'ISMELINE (ATU NOMINATIVE)

Evaluateur de l'Afssaps : Nous allons vous présenter, Catherine et moi-même, le contexte de révision du rapport bénéfique / risque de l'isméline.

Il s'agit d'une solution injectable de guanéthidine qui est détenue, actuellement, par le laboratoire Alkopharma qui a repris les activités de Genopharm en janvier dernier. La guanéthidine est un antihypertenseur qui a une action sympatholytique. Il est utilisé dans le cadre des ATU nominatives dans l'algoneurodystrophie.

Pour rappel, Isméline a existé autrefois sous forme de comprimés et de solutions injectables, détenus à l'époque par le laboratoire Novartis avec une AMM dans l'hypertension artérielle en France et aux USA pour la forme comprimés. Il existe toujours une AMM en Angleterre pour la solution injectable.

Il y avait, conjointement, une autorisation de mise sur le marché de guanéthidine en Nouvelle-Zélande et en Australie pour l'hypertension artérielle et l'algoneurodystrophie, indication qui nous concerne aujourd'hui.

En parallèle, dans les années 80-90, il y a eu un *compassionate use* de la guanéthidine, aux USA, dans l'algoneurodystrophie en parallèle d'un essai clinique. C'est suite aux résultats négatifs de l'essai clinique que ce *compassionate use* s'est arrêté.

En 2004, le laboratoire Novartis a cédé sa spécialité injectable et l'AMM de la forme comprimés abandonnée ; l'injectable a été cédé, à la fois, au laboratoire Amdipharm, en Angleterre, pour l'indication hypertension, et au laboratoire Genopharm, en France, pour une utilisation en ATU nominative dans le cas de l'algoneurodystrophie.

Si l'on regarde les demandes d'ATU d'Isméline dans l'algoneurodystrophie, les ATU nominatives ont débuté en 1999 sur la base, à la fois, de l'AMM néozélandaise et australienne et le *compassionate use* américain. On constate, depuis 2008, si l'on regarde le nombre de patients traités par an, que les patients étaient traités par Isméline, en ATU et que depuis l'arrêt de commercialisation du Fonzylane IV (utilisé hors AMM dans l'algoneurodystrophie), on observe une augmentation du nombre de patients traités par an qui a quasi doublé.

Il faut savoir que l'ensemble des demandes est réparti sur l'ensemble du territoire, avec cinq centres majoritaires qui prescrivent plus de 60 % des demandes. On peut en déduire une habitude de prescription.

Les critères d'octroi d'ATU d'isméline sont une algoneurodystrophie confirmée par scintigraphie ou Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et qui a échoué aux alternatives que sont : la physiothérapie et les traitements médicaux.

Evaluateur de l'Afssaps : L'algodystrophie, qui s'appelle maintenant le syndrome douloureux régional complexe, survient après un traumatisme. Dans 75 % des cas, l'évolution est favorable avec la physiothérapie. Les critères cliniques ont été réévalués récemment par l'Association pour l'étude de la douleur (association internationale). L'incident est évalué, à peu près, à cinq cas pour 100 000 dans les deux sexes.

Le traitement de choix est la physiothérapie. La connaissance de la physiopathologie de ce syndrome a évolué. La contribution du système sympathique est remise en question. Ce sont plus les aspects inflammatoires, immunitaires qui sont mis en avant.

Il s'agit de l'utilisation de la guanéthidine dans des blocs veineux.

Les études disponibles : il y en a un certain nombre de 1995 jusqu'à 2006. Elles sont toutes négatives. Il n'y a qu'une étude qui est notée comme positive. C'est une étude *cross-over* sur 17 patients où l'on comparait deux doses de guanéthidines plus de la lidocaïne. Il y a eu un effet. On se demande si ce n'est pas grâce à la lidocaïne.

Les essais sont donc négatifs. Il y a également un essai où il y a eu un arrêt prématuré parce qu'il y a eu des événements indésirables graves.

Globalement, l'efficacité n'est pas démontrée. Il y a tout de même un risque cardiovasculaire potentiel certain..

Le groupe de travail a revu ce dossier et a émis un avis défavorable pour l'utilisation de la guanéthidine dans ce syndrome.

M. VITTECOQ : Ça paraît sage. La question qui est posée aux membres de la commission, c'est quoi ? C'est : est-ce que l'on est d'accord ?

M. LECHAT : Pour arrêter les ATU.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est ce que l'on vous demande.

M. BERGMANN : Enfin une ATU qui s'arrête.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des gens qui sont défavorables à l'arrêt de l'ATU ? C'est-à-dire qui sont favorables à la poursuite de l'ATU ? Il n'y a pas d'abstentions.

M. DOUCET : Est-ce qu'une information va être donnée aux sociétés savantes. Notamment, je pense que ce sont les rhumatologues qui s'occupent de ça, de façon plus spécifique. Vous remarquez dans votre rapport qu'il y a eu une ATU. Il n'y a eu aucune information à la suite de ça, ni aucun essai. Il serait tout de

même important de faire remonter aux professionnels que s'ils veulent des ATU, il faut pouvoir avoir des informations complémentaires. Là, on est dans le principe d'un certain nombre d'ATU où l'on n'a aucune information.

M. VITTECOQ : Je pense qu'il va y avoir une communication.

Evaluateur de l'Afssaps : Sachant que les cinq centres qui en font, a priori, sont tous issus de la même école, de ce que j'ai compris.

▪ **Point d'information sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable**

M. LECHAT : Est-ce que Les évaluateurs sont en place ?

Nous voulions faire un point sur les génériques d'antibiotiques injectables car tout un travail d'analyse a été fait sur ce sujet par l'Agence, y compris porter le sujet au niveau européen. De plus, ça nous a paru relativement approprié, compte tenu de l'ambiance actuelle sur le débat sur les génériques, alimenté récemment par la position de l'académie de médecine. Ce débat a été alimenté avec un certain dénigrement injustifié des génériques.

Sur la question des génériques injectables d'antibiotiques, il y a une question assez spécifique qui se pose dans la mesure où les règles de mise sur le marché de ces antibiotiques injectables et des injectables d'une manière générale sont quelque peu différentes des comprimés. Il n'y a pas d'étude de bioéquivalence exigée. Le dossier repose sur le dossier de qualité pharmaceutique. Dans la mesure où ces génériques injectables sont des produits issus de la fermentation, la composition du produit est complexe, ce qui fait que l'analyse de la qualité peut poser un certain nombre de difficultés.

Ceci étant, d'une manière générale, lorsqu'il faut replacer le problème du contrôle de la qualité des médicaments qui sont les génériques, le même débat existe pour les princeps. Jeter la pierre sur la qualité des génériques, sans rappeler que les problèmes de matières premières et de contrôle d'inspection sont exactement les mêmes pour les génériques et les princeps, c'est avoir un parti pris peu acceptable à l'heure actuelle, compte tenu de l'absence de démonstration scientifique, d'une différence d'efficacité des génériques au plan thérapeutique.

Evaluateur de l'Afssaps : Je ne vais pas vous apprendre beaucoup de choses. Ce sont juste des rappels sur quelques points qui concernent l'évaluation des génériques.

Déjà la définition : un générique est un produit qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence. C'est une spécialité qui a démontré sa bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence.

Pour les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate : toutes sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Par exemple, les formes comprimés, gélules peuvent être génériquées entre elles. La définition permet que différents sels, esters, dérivés... soient considérés comme une même substance active s'ils présentent des propriétés identiques en termes de sécurité et d'efficacité.

L'évaluation du médicament générique : le dossier générique est, bien entendu, allégé par rapport au dossier d'une spécialité de référence, une nouvelle demande d'AMM. Le dossier générique doit comporter :

- un dossier chimique et pharmaceutique qui démontre la qualité pharmaceutique de la spécialité avec des comparaisons par rapport à la spécialité de référence, et
- un dossier biopharmaceutique qui démontre la bioéquivalence de cette spécialité par rapport à la référence.

Le contenu du dossier pharmaceutique est exactement le même que celui de la spécialité de référence en termes d'exigence. On va demander la fabrication, la caractérisation, le contrôle, le conditionnement, la stabilité de la substance active exactement comme on le fait pour la spécialité de référence.

Pareil pour la fabrication du produit fini : on va demander plein de choses. C'est un dossier aussi exigeant. Je dirais même, parfois, plus exigeant que celui de la spécialité de référence. Non seulement, il faut qu'il démontre la qualité de son propre produit, mais en même temps, il doit se comparer par rapport à la spécialité de référence et démontrer qu'il est tout à fait équivalent.

Il y a toujours une étude de bioéquivalence qui doit suivre une note explicative européenne. Par rapport à la spécialité de référence française ou une spécialité de référence européenne, avec un lot représentatif de la fabrication industrielle, le résultat doit être dans un intervalle de confiance de 0,8 / 1,25. Dans certains cas, pour certaines molécules, cet intervalle de confiance est resserré à 0,9 / 1,10.

La réglementation, ainsi que les *guidelines* européens acceptent qu'il y ait des exonérations de l'étude de bioéquivalence dans certains cas et sous certaines conditions. Dans certains cas, par exemple, les formes injectables sont exonérées des études de bioéquivalence sous condition d'avoir une similarité de la composition excipientaire, avec les mêmes caractéristiques physico-chimiques et pH... En même temps, il y a, bien entendu, une similarité entre les deux substances actives, qui a été démontrée dans le dossier pharmaceutique.

Les génériques sont évalués dans les mêmes conditions et selon les mêmes critères que les autres médicaments. Il y a un groupe de travail dédié. En présence des représentants de la direction de l'inspection et de la direction de contrôle, on discute de tout cela avec des rapports d'inspection qui nous sont adressés, si nécessaire, avec des contrôles qui sont faits par nos laboratoires de contrôle. Il y a des programmes de contrôle qui sont effectués en préAMM et en postAMM sur ces médicaments génériques. Ce sont des médicaments à part entière qui sont sous contrôle de l'Afssaps et qui ont démontré leurs qualités.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est juste pour vous présenter un document qui a été élaboré en interne qui, normalement, devrait être destiné à être mis sur le site de l'Afssaps.

M. VITTECOQ : On l'a mis avec l'ordre du jour.

Evaluateur de l'Afssaps : On a mis à l'ordre du jour. Il y a un point d'information sur les actions menées.

A l'origine de ce document, c'est la publication de l'auteur colombien Vesga dans AAC2010 sur une non-similarité *in vivo*. Il y avait une similarité *in vitro* entre les génériques de vancomycine qui est un antibiotique de la famille des glycopeptides produit par fermentation et un produit de référence. Cette étude avait été évoquée au GTA, notamment par M. GAUZIT, qui avait alerté sur cette non-similarité. Lors de la discussion, le directeur général avait demandé que l'on fasse une réflexion en interne pour revoir la problématique de façon plus globale.

La réflexion en interne avait pour objectif d'avoir une discussion sur la nécessité de revoir les prérequis pour les AMM de génériques par voie injectable. Elle a impliqué différents secteurs de l'Agence, la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)] emmenée par M. LECHAT avec les départements qualité et pharmacovigilance, Unité Pharmaco-toxico-clinique (PTC) avec moi-même, la pharmacocinétique, la pédiatrie (pour, notamment, les aspects oraux), la Direction des laboratoires et des contrôles, l'inspection, le réglementaire et le juridique. Il y avait toutes les parties de l'Agence qui étaient représentées. On a fait, avec Isabelle le lien entre ces différents secteurs pour coordonner la rédaction d'un document qui était à visée pédagogique sur : quelles sont les exigences aujourd'hui ? Quelles sont les réflexions aujourd'hui ? Comment ouvre-t-on le débat sur ces éléments qui émergent de la littérature ?

On a fait une analyse des données de la littérature. M. GAUZIT avait transmis lui-même certains éléments, avait revu la littérature en ce sens. On a, au plan de la qualité, avec l'équipe de la qualité pharmaceutique, revu les antibiotiques qui sont produits par fermentation en lien avec le signal sur la vancomycine. La pharmacovigilance a fait une requête pour voir les signaux d'échec sur les génériques par rapport au princeps. On a essayé de voir les bilans des actions en cours et à mener.

Dans les données de la littérature : Vesga, les auteurs colombiens, ont un certain nombre d'études. Vesga, sort beaucoup de publications sur les génériques d'antibiotiques. Pour la plupart, il est difficile de faire la part des choses. On n'a pas les éléments de qualité (par exemple sur les produits colombiens) pour mettre en regard avec les différences d'activités microbiennes. Ce sont les limites de l'interprétation de la littérature. Néanmoins, il est vrai que certaines données de la littérature font écho à des préoccupations sous-jacentes que l'on pouvait avoir sur le fait qu'il est admis que les produits issus de fermentation sont, de façon générale, de compositions moins bien définies que les produits obtenus par synthèse chimique. La littérature apporte des antibiotiques par voie orale, par voie injectable. Ça a été en écho à une considération plus générale qui est : la reproductibilité de la production, pour les produits issus de fermentation est plus discutable. Peut-être que les garanties sont à renforcer de ce côté-là.

Le département de la qualité pharmaceutique a revu les différents produits issus de fermentation qui peuvent être avec ou sans sous-composants, qui peuvent être caractérisés par des taux d'impureté variables. Il est vrai que dans ces produits, la téicoplanine, par exemple, non seulement, est issue de fermentation, mais en plus, il y a une structure complexe : il y a six sous-composants, et la vancomycine qui a été dans la publication de Vesga.

Dans les actions menées, le département en pharmacovigilance a regardé ce qu'il y avait, par exemple, sur les deux glycopeptides avec, notamment, la téicoplanine qui est caractérisée par une structure assez complexe. On a pas de signal objectif. On ne va pas dire que si l'on n'a pas d'éléments, c'est vraiment rassurant. Il y a les limites de la requête selon la notification spontanée. Il est vrai que l'on n'a pas non plus

de remontée du terrain. Lorsque l'on a parlé au GTA, il n'y a pas non plus de remontée comme quoi il y a des taux d'échec anormaux.

Il n'y a pas d'échec globalement sur la requête. C'est pour l'exhaustivité de la recherche tout en admettant les limites. C'est sûr que déjà, en pharmacovigilance, il y a une sous-notification des effets secondaires. Sur les échecs, globalement, ce n'est pas quelque chose qui est rapporté par les cliniciens. C'était pour l'exhaustivité de la démarche. Il n'y a pas de signal objectivé. On ne peut pas se rassurer nécessairement avec ça.

Sur les actions en cours et à mener :

Sur la vancomycine, par rapport aux actions en cours : on a d'ailleurs fait un point sur le site de l'Agence. L'Agence, compte tenu des publications de Vesga, compte tenu la discussion que l'on a eue en GTA (c'est dans l'histoire d'alerte de M. GAUZIT) a considéré la nécessité de reproduire une expérimentation animale pour la vancomycine, en sachant que pour la vancomycine, il n'y a plus de princeps. Il n'y a que des génériques qui sont disponibles sur le marché en France. Si l'on voulait faire un principe de précaution, ça serait difficile. On n'a plus de princeps à ce jour.

Pareil, dans la publication de Vesga, il y avait un produit Baxter qui a reproduit les modalités de fabrication du laboratoire Lilly. On a demandé à une équipe de faire un modèle expérimental. C'est passé au Conseil scientifique. Il y a une subvention. Il y a eu toute la partie sur les tests qui vont être contrôlés par la Direction des laboratoires et des contrôles. C'est en cours de récupération des lots à tester. La durée de l'étude est prévue un an à partir de sa mise en œuvre. On n'aura pas les résultats assez rapidement.

Sur la téicoplanine : contrairement à la vancomycine (dans la vancomycine on a les génériques et pas le princeps), pour la téicoplanine, on n'a que le princeps. On n'a pas de génériques sur le marché en France. Il y en a un certain nombre partout en Europe. Il y a beaucoup de génériques en Europe.

M. VITTECOQ : Il y en a un qui est passé dans le groupe qualité. Pour l'instant, il est bloqué parce qu'il y a une réflexion européenne là-dessus.

Evaluateur de l'Afssaps : On a considéré qu'il y avait l'alerte sur la vancomycine. Il y avait une hétérogénéité des demandes au niveau européen sur les génériques de téicoplanine. On a soulevé un débat européen. On a demandé un arbitrage de l'Europe pour avoir une discussion collégiale sur quel critère d'enregistrement pour les génériques de téicoplanine qui est caractérisé par six sous-composants qui influencent l'activité antimicrobienne. La discussion est en cours au niveau européen. On s'oriente vers un resserrement des spécifications. En effet, dans les six sous-composants, il y a une frouchette. Comme il y en a six, la résultante de l'ensemble peut être différente. On s'oriente plutôt vers un resserrement.

On a aussi réfléchi sur une étude pharmacoépidémiologique pour voir si, en comparaison des taux de notification en parlant des échecs entre les génériques et les produits princeps... Comme vous pouvez vous en douter, sur la téicoplanine, on n'a pas de générique. Sur la vancomycine, on n'a pas de princeps. Il fallait que l'on revoie, par exemple, la gentamicine qui est un produit issu de fermentation. Ça pose la difficulté. Dans les pharmacies, il peut y avoir différents marchés. Il y a les comparaisons sur des taux de notification d'échec sur les princeps, sur les génériques, en fonction des marchés des hôpitaux, sachant que les aminosides sont utilisés en association. S'il y a une différence entre les deux, l'imputabilité réelle est difficile à établir. Il faut choisir un modèle de pathologie sévère suffisamment discriminant pour avoir des échecs. Or, les *databases*, les sources de données sont plutôt en ville.

L'issue de la réflexion, en tout cas en interne, était que l'on anticipe de nombreuses difficultés dans la faisabilité et l'analyse d'une étude pharmacoépidémiologique.

Il y a un appel d'offres de l'Agence. Si des équipes académiques veulent faire des projets en ce sens, c'est tout à fait ouvert à la discussion.

Au niveau de l'inspection, il y a un programme d'inspection et de contrôle qui va être lancé en 2012 pour certains antibiotiques par voie injectable. C'est en cours de discussion parce qu'il faut identifier les sources de matière première. C'est en cours d'élaboration. En tout cas, c'est planifié. Là encore, on va plutôt voir la qualité des génériques, non pas une approche comparative si l'on veut faire vancomycine et téicoplanine.

En rappel, comme pour tout médicament, les médicaments génériques sont évalués, surveillés, contrôlés et inspectés par l'Agence. On a une question qui se pose sur les antibiotiques par voie injectable issus de fermentation. Ils peuvent présenter des caractéristiques particulières qui peuvent amener à renforcer les garanties - aujourd'hui, on ne demande pas d'étude de bioéquivalence - les garanties sont apportées par le dossier qualité. Est-ce qu'il faut resserrer les critères au niveau des spécifications ? Aller vers des études d'activités microbiennes ? On a le débat aujourd'hui à l'Europe sur la téicoplanine. On essaiera de l'élargir en faisant une doctrine plus générale sur ce type de produit. Le débat qui est à l'Europe aujourd'hui pourrait

être enrichi par la démarche nationale sur la vancomycine, sur le modèle animal. Il interviendra dans un deuxième temps, sachant que sur la vancomycine, il n'y avait que nous qui avions réagi par rapport à la l'étude de Vesga.

Il est envisagé de mettre ce document en ligne tout en faisant des actualisations, en toute transparence, sur les différentes actions, les différents éléments nouveaux qui vont être apportés sur la thématique.

Un dernier point pour les voies orales : sur les voies orales, on n'avait pas de problématique particulière en dehors de l'acceptabilité, la palatabilité des médicaments pour la pédiatrie qui n'est pas un problème spécifique d'antibiotique, mais qui a une acuité particulière sur l'antibiothérapie par rapport aux problèmes d'adhérence et d'impact sur la résistance. Là, il y a aussi une démarche européenne où l'on a - avec Mme GAYOT - fait un travail sur la palatabilité. Une *guideline* a été élaborée où il a été appuyé la nécessité d'avoir des données de palatabilité. Maintenant, on arrive sur la phase d'élaboration de recommandations plus précises sur : comment va-t-on évaluer la palatabilité ? On est également impliqué dans la démarche européenne.

M. LECHAT : Cette présentation avait pour objectif de vous informer des actions que l'Agence avait lancé pour montrer que l'Agence avait une action à la fois nationale et au niveau européen, notamment avec tout ce que vient de rappeler Nathalie sur la palatabilité, surtout dans le contexte de l'actualité sur le sujet des génériques.

Le souhait était que ce soit une présentation à titre d'information, pas forcément d'ouvrir un débat sur les génériques.

M. CLAUDE : Considérant que les produits de fermentation ont été, a priori, considérés comme les premiers produits de biotechnologie médicamenteuse, qu'est-ce que ça donnera si l'on adoptait un concept biosimilaire au lieu de générique à ces produits ?

M. VITTECOQ : La question qui a été discutée, c'est un peu l'interface européenne. C'est une partie du débat.

M. GIROUD : Je fais partie en effet de l'Académie de médecine depuis quinze ans.

Je trouve en effet tout à fait regrettable que l'Académie de médecine ait pu présenter un tel texte sur les génériques malgré mes diverses interventions avant le vote, ce qui prouve la connaissance relative de nos Collègues dans le domaine des médicaments génériques..

M. BERGMANN : C'est important.

Il faut bien savoir que l'ensemble des données, en particulier l'étude de Vesga, sont des données *in vitro*. Lorsque l'on regarde les données chez les malades, il n'y a rien. Il y a une étude complètement merdique en antibioprofylaxie qui est vraiment nulle de chez nul et qui n'est même pas randomisée. Lorsque l'on parlait des génériques de la vancomycine, c'est très facile de regarder si ils ont conduit à une diminution des taux de réponse. Lorsque l'on a vu arriver progressivement les génériques de vancomycine, puis disparaître le princeps de vancomycine, à aucun moment, aucun clinicien n'a dit : « La vancomycine ne marche plus ». C'est là que la pharmacoépidémiologie est utile.

Vous dites M. VITTECOQ : « Les experts sont là pour répondre aux questions »... Le problème est que ce sont aussi des experts qui sont les mieux placés pour poser les questions. De temps en temps, on manque un peu de cette expertise-là. Je ne pense pas que de faire du travail sur l'endocardite du lapin avec différentes formes de vancomycine soit moins utile qu'un certain nombre d'autres outils qui sont vraiment faciles à obtenir, en particulier, un pouvoir bactéricide du sérum. Finalement, chez l'homme, si l'on prend les données d'efficacité de la vancomycine qui est dans le dossier vancomycine princeps, si l'on injecte de la vancomycine aux mêmes doses et si l'on regarde sur des souches connues l'activité bactériostatique, bactéricide, on peut se rendre compte si ces médicaments ont une différence d'efficacité dans la situation réelle de la souche que l'on veut étudier. Là, on peut faire de la comparaison.

Je pense que c'est assez facile à faire. Les bactériologistes qui faisaient ça très régulièrement autrefois, peuvent encore faire un pouvoir bactéricide du sérum. Des dosages, ça existe. Je m'étonne un peu de tout cela.

La pharmacovigilance, de toute façon, ne donnera jamais les échecs. On n'a jamais déclaré ses échecs. En revanche, on peut faire de la pharmacoépidémiologie sur les durées d'hospitalisation mais c'est tout de même assez dur car il s'agira de comparaisons historiques... Je pense que là, on a une source de travaux *ex vivo* qui sont faciles à faire et qui, à mon avis, seront tranquillissants. 86% des antibiotiques utilisés en France aujourd'hui sont des génériques. On n'a pas entendu parler, depuis qu'ils sont là, d'un profil d'échec différent.

Je voudrais faire une dernière remarque un peu plus générale. Malheureusement, la Direction générale n'est pas là. Lorsque la vénérée Académie de médecine a publié son texte, j'ai eu, au moins, trois sources de médias qui m'ont demandé de répondre. Aux trois j'ai dit : « Ecoutez, souvenez-vous ce qui a été dit. Je fais partie de ceux qui sont là depuis trop longtemps, qui sont trop nombreux et pour lesquels on s'étonne qu'ils n'aient pas donné leur démission. Adressez-vous à l'Afssaps. C'est elle qui est directement concernée et qui doit vous répondre ». Ils m'ont tous les trois dit : « Désolé, on l'a fait mais ils ne veulent pas nous parler. Ils ne veulent pas nous répondre. Ils ne peuvent pas ; ils n'ont pas le temps. »

Evaluateur de l'Afssaps : Nous avons répondu. Le directeur général a fait plusieurs déclarations.

M. BERGMANN : La première chose que j'ai dite est : « Allez voir ceux qui ne sont pas là depuis trop longtemps ... ». Lorsque l'on m'a dit : « Ecoutez, on ne peut pas, ils ne sont pas disponibles », c'est moi, l'ex-futur ou le futur-ex qui suis allé défendre la maison ». On s'étonne que je sois là depuis trop longtemps. mais j'ai expliqué exactement ce que Antoine a dit... Je trouve que l'Agence ne peut pas laisser passer des documents comme ça sans répondre. Au pied à pied, il faut qu'à ce moment-là, vous ayez vraiment des gens qui répondent à toutes les sollicitations. Je m'étonne que ces sollicitations soient arrivées jusqu'à moi.

M. LIEVRE : Ce n'est pas inintéressant d'aller faire un tour sur Pubmed. Lorsque l'on tape Vesga, on trouve...

M. VITTECOQ : Vesga ne publie que sur le sujet. Il ne publie que sur les génériques.

M. LIEVRE : On trouve 16 publications sur le sujet. On va chercher à l'intérieur des publications. Lorsqu'on les lit, lorsque l'on va à la fin, que l'on trouve les conflits d'intérêts déclarés, même si les travaux sont dits être institutionnels, on trouve : *Advisory board* Johnson & Johnson, honoraire de Glaxosmithkline, BMS (Bristol-Myers Squibb), AstraZeneca, MSD, Wyeth... C'est quelqu'un qui a beaucoup de relations avec les fabricants de princeps.

M. VITTECOQ : On a eu cette discussion au sein du GTA. Vesga, son fonds de commerce, son sujet par de recherche, c'est problématique, c'est le modèle expérimental du générique d'antibiotique. Même s'il y avait des liens d'intérêt, un lanceur d'alerte est un lanceur d'alerte. C'est le problème auquel on est confronté aujourd'hui. On n'y échappe pas de toute façon. Il est vrai que ces produits issus de fermentation interpellent. La question que vous posiez sur les dosages plasmatiques de vancomycine, par exemple, lorsque l'on a discuté avec les réanimateurs, d'amblée, eux ont répondu à la question : « Non, on n'a pas eu de changement ». Dans l'ensemble de la communauté médicale : « Non, on n'a pas eu de changement ». Ce que vous dites sur le pouvoir bactéricide du sérum et le modèle expérimental, on a interpellé la communauté. Ils pensent tous que le modèle expérimental est tout de même meilleur que le pouvoir bactéricide du sérum. Pour voir une petite différence, on ne serait pas à l'aise. Il faudrait qu'elle soit majeure.

Mme FAUCHER-GRASSIN : Je voulais juste dire que nous, sur le terrain, on l'a constaté. Lorsque l'on a changé de générique, en validant les ordonnances de vancomycine, on a vu, pour certains patients, des posologies qui augmentaient jusqu'à 6 g. On s'est tous interrogés. On s'est dit : « Qu'est-ce qui se passe ? Comment ça peut s'expliquer ? » On a tout de suite signalé à notre centre de pharmacovigilance en disant : « On a un souci chez nous. On a l'impression (c'est une impression) que la vancocynémie ne montre plus pareil avec ce changement de générique ». La réponse qui nous a été faite : « Une étude a été faite au niveau national. Ça n'est pas possible. C'est lié à vos patients. Revoyez votre façon de prescrire ».

M. VITTECOQ : J'ai découvert, à travers le dossier téicoplanine sur lequel on s'est penché puisqu'il y avait la discussion au niveau de l'Europe, que les dossiers des génériques A de téicoplanine étaient - c'est la première fois que je regarde ça en termes de qualité - d'une remarquable qualité. Les variations des lots du princeps étaient du même ordre que ce qu'on a pour les génériques, d'un lot à un autre.. On se rend compte, en regardant les différentes fractions de la téicoplanine... Oui, bien sûr ! A vrai dire, je suis ressorti de la discussion sur la téicoplanine, comme entre le princeps ou les génériques, ce sont des variations qui sont à peu près identiques.

M. CLAUDE : On est dans la situation des biosimilaires.

▪ Dossier méthadone

M. VITTECOQ : Méthadone gélule.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est le bilan à trois ans de la commercialisation de la méthadone gélule. C'est un produit qui a été commercialisé en 2008, qui est exploité par le laboratoire Bouchara, et autrement, qui a une AMM de l'AP-HP. En raison des risques potentiels de syndrome de sevrage avec la gélule lors du

switch, du risque de surdosage, d'intoxication accidentelle chez l'enfant et de mésusage, abus et d'usage détourné, cette gélule avait eu une indication restreinte pour les patients qui étaient déjà traités par le sirop depuis au moins un an, stabilisés, notamment, au plan médical et des conduites addictives.

Initialement, les conditions de prescription et délivrance ont été restreintes à une prescription initiale semestrielle aux centres spécialisés.

Les risques identifiés ou potentiels étaient :

- le syndrome de sevrage,
- le décès par surdosage,
- l'intoxication accidentelle, chez l'enfant et
- les mésusages potentiels.

Il y avait eu dès l'AMM un plan de gestion des risques qui a inclus les trois réseaux de vigilance : la pharmacovigilance, l'addictovigilance et la toxicovigilance.

En 2009, la Commission d'AMM a maintenu la primo-prescription aux centres spécialisés, en permettant une délégation renouvelable annuellement.

En juin 2010, la Commission d'AMM a permis une délégation permanente.

M. VITTECOQ : On a une augmentation du nombre global de patients sous méthadone. Ça se fait au profit de la gélule.

M. DE HARO : Je suis le docteur DE HARO. Je suis responsable du centre de toxicovigilance au sein du centre antipoison de Marseille.

Depuis la mise en place du PGR méthadone, il y a bientôt quatre ans (depuis le 15 avril 2008), nous sommes en charge, à Marseille, de la surveillance des intoxications par méthadone.

Pour ce qui concerne les intoxications suicidaires, il y avait eu une surveillance au bout de deux ans seulement. Au bout de deux ans, on avait suffisamment d'observations pour vérifier qu'il n'y avait pas de différence sur le profil de gravité et sur le profil des patients qui étaient impliqués dans les intoxications suicidaires.

Par contre, les intoxications pédiatriques étaient un problème qui restait en suspens. Nous n'avions pas assez d'observations au bout de deux ans. C'était une inquiétude majeure.

Au bout de trois ans et demi, parce que cette présentation a été faite au sein du Comité technique de toxicovigilance et au sein de la Commission nationale des stupéfiants, jusqu'au 15 octobre 2011, nous avons eu 46 observations d'intoxication par méthadone avec la forme sirop. Pour la méthadone gélule comme pour la méthadone sirop, les patients sont à peu près les mêmes. Il n'y a pas de différences sur le type de patients pour tout ce qui est intoxication pédiatrique au bout de trois ans et demi de surveillance.

Les circonstances, par contre, mettent en évidence des données qui sont assez intéressantes pour les vingt cas d'intoxication pédiatrique par la méthadone gélule.

On se rend compte que le blister, qui est un blister *child proof*, à l'épreuve des enfants, marche relativement bien. Sur la totalité des intoxications que nous avons eues avec la forme gélule, chaque fois, c'étaient des gélules qui étaient sorties du blister par la famille, par les parents, notamment, par les patients traités. Dans un cas, il s'agit d'une maltraitance. C'était une intoxication volontaire de la part des parents, vis-à-vis des enfants.

Ce n'est pas du tout le même problème vis-à-vis du sirop. Le sirop a un flacon de sécurité. Malgré cela, nous avons la certitude que dans huit cas, l'enfant tout petit a réussi à ouvrir le flacon. Ça s'est passé devant les parents. On a vraiment la certitude que ce système de sécurité n'est pas complètement à l'épreuve des enfants.

Effectivement, il y a plusieurs cas. On a douze cas où le flacon est déjà ouvert. Par la suite, il y a d'autres circonstances d'intoxication à noter et un cas d'erreur thérapeutique.

Du point de vue de la gravité des intoxications, au niveau des centres antipoison, nous avons un système d'évaluation de la gravité qui s'appelle le Poisoning Severity Score, (PSS).

Sur ces différentes classes, on compare les vingt cas d'intoxication par méthadone gélules et les 27 par méthadone sirop chez l'enfant. On se rend compte que nous avons un cas d'intoxication mortelle dans les deux parties, un cas d'intoxication grave avec séquelles. Par la suite, le profil de gravité, finalement, il n'y a

pas vraiment de différence entre les deux types de galénique. Si l'on fait un test de statistiques, ce test confirme qu'il n'y a pas de différence significative.

Du point de vue du lieu de prise en charge, l'aspect est tout à fait similaire avec un nombre d'enfants qui va en réanimation qui est à peu près équivalent. Là aussi, il n'y a pas de différence significative entre la forme sirop et la forme gélule. On peut vraiment dire que l'on a un profil de gravité pratiquement équivalent, en tout cas, statistiquement équivalent entre les deux formes galéniques lorsque l'on fouille les intoxications pédiatriques.

Quelques histoires assez caractéristiques : en première année, une observation pédiatrique grave avait été prise en charge par le CAP de Lille avec qu'une fillette de quatre ans trisomique qui a des malformations cardiaques et qui avale une gélule méthadone de son père. Attention, c'est une gélule à 130 mg qui provient de Belgique. Cette petite fille arrive aux urgences ; elle est prise en charge. Malgré ce, elle s'arrache la perfusion de Naloxone. Elle fait un arrêt respiratoire. Elle restera avec des séquelles définitives, notamment avec une cécité corticale.

Une observation mortelle : on a eu deux cas d'intoxication mortelle, un cas avec du sirop et un cas avec la gélule. L'observation mortelle que l'on a eue à Amiens en septembre 2010 avec une fillette de quatre ans et demi, dans une situation sociale absolument catastrophique (un père politoxicomane qui gère seul ses quatre enfants) ingère le contenu d'un flacon de méthadone sirop à 60 mg. Il s'agit, là aussi, d'une méthadone qui provient de Belgique. Ce n'est pas une méthadone vendue en France. L'enquête confirmera qu'elle a ouvert toute seule ce flacon. Il y a toutes ces circonstances-là. Finalement, la petite fille décède d'un arrêt respiratoire par absence totale de surveillance.

Ce sont vraiment des observations qui me paraissent très intéressantes. On se rend compte du rôle majeur des parents par rapport à la situation. Un garçon de dix mois, pas d'antécédents, il est gardé le week-end par le père qui est sous méthadone. La mère vient le récupérer le dimanche soir. Elle est avertie que l'enfant a peut-être avalé deux gélules. Ça ne paraît pas inquiéter le père. Les gélules viennent de Belgique, là aussi, 90 mg. Ça inquiète la mère. Elle décide de voir un médecin. C'est dans la voiture que l'enfant fait une pause respiratoire qui impose à la mère de faire du bouche-à-bouche. Elle arrive, par les passants, à faire appeler les secours qui arrivent sur place, qui intubent, et qui ventilent l'enfant. Finalement, on a une évolution qui est très favorable. Il a tout de même été intubé pendant cinq jours. Au bout de cinq jours, on le récupère. On a un examen neurologique qui confirme la normalité et l'absence de séquelles. C'est une histoire qui évolue bien, mais qui aurait pu évoluer de façon absolument catastrophique.

Ces quatre observations ont été faites pour montrer, à chaque fois, le rôle des parents. En octobre 2009, un an et demi, pas d'antécédents, elle ingère deux gélules de méthadone à 40 mg du papa, hors blister, devant la maman. La maman réagit tout de suite. Elle comprend que ça pose problème. Elle va à l'hôpital. L'enfant fait l'arrêt respiratoire à l'arrivée, devant la porte. On le met sous Narcan, ça se passe bien.

Il y a trois observations. La dernière, du CAP de Lille de mai 2011, on voit une fillette de treize ans. C'est une erreur thérapeutique du père. Ce dernier se trompe. Au lieu de lui donner un antibiotique, il donne sa méthadone sirop belge. Il se rend compte de sa bêtise. Il va tout de suite à l'hôpital. Durant le transport, elle fait un arrêt respiratoire aussi. Elle fait 48 heures de réanimation avec une évolution strictement correcte.

On voit bien que le pilier de l'histoire est la réaction immédiate des parents. Lorsqu'il n'y a pas de réaction, c'est l'histoire de la petite fille qui est morte à Amiens. Lorsqu'il n'y a pas de réaction et qu'on le laisse évoluer comme ça, ça évolue relativement mal. C'est le second décès que l'on a eu très récemment. C'était la dernière semaine de surveillance. C'était en octobre 2010. C'est pareil, ce sont les parents qui « Bof, ce n'est pas bien grave. Il a avalé de la méthadone, ce n'est pas gênant ».

En conclusion, je crois qu'il y a vraiment des notions qui sont très importantes par rapport à nos trois ans et demi d'études. J'ai des données supplémentaires puisque les quatre ans, c'est bientôt. On fera un rapport à quatre ans. Très clairement, il y a trois notions fondamentales. Il y a ce problème de la méthadone qui vient de Belgique. En pédiatrie, c'était vraiment notre inquiétude majeure. C'est 30% des intoxications pédiatriques graves chez nous depuis trois ans et demi. Quatre fois, il y a la gélule. Une fois, il y a eu le sirop. C'est surtout de la méthadone qui vient de Belgique. C'est en cause dans les deux intoxications mortelles et dans l'intoxication avec des séquelles neurologiques définitives de la petite fille dont on a parlé tout à l'heure.

La deuxième notion qui est importante, ça rejoint ce que l'on disait avec les contextes suicidaires, on a un profil de gravité qui montre qu'il n'y a pas de différence entre les intoxications par la forme gélule et la forme sirop. Ce n'est pas plus grave. C'est la même chose finalement. Ça, c'est assez rassurant.

Il y a le pilier qui est la réactivité des parents. Sans la réactivité des parents, on a des cas qui sont dramatiques. Avec une bonne réactivité, on a des cas qui, finalement, même si les enfants font l'arrêt

respiratoire, même si c'est classifié comme des intoxications graves, ça évolue bien. D'où l'intérêt, peut-être, d'insister sur l'information que l'on peut faire aux parents qui sont aussi des patients traités par méthadone.

Evaluateur de l'Afssaps : Je vais vous présenter le suivi national d'addictovigilance. Ce suivi a été confié au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance de Marseille. Il a été réalisé à partir des sources d'information suivantes :

- les notifications spontanées des cas d'abus et d'usages détournés émanant des trois réseaux de vigilance, également du laboratoire,
- les données issues des différentes enquêtes de pharmacoépidémiologie réalisées par le réseau des CEIP, et
- d'autres données telles que des données de l'assurance maladie, de l'Observatoire français des drogues et toxicomanie et de l'analyse des forums de discussion disponibles sur internet.

Concernant les notifications spontanées : le motif de notification est principalement lié :

- au nomadisme,
- au détournement de la voie d'administration, et
- à l'association des substances psycho-actives.

Sur les trois ans, 109 cas ont été collectés dont deux tiers concernent la forme sirop, un tiers la forme gélule. Dans presque la moitié des cas, l'obtention s'est faite de manière illégale :

- par don,
- par *deal*, ou
- par vol.

A noter que pour la gélule, cette proportion est moindre.

Concernant la gélule, nous avons eu deux tentatives de voie d'administration par voie IV et dix tentatives d'administration par la voie nasale ("*sniff*"), toutes vouées à l'échec.

A noter pour la forme sirop, il y a eu dix administrations par voie intraveineuse.

Parmi ces 109 cas, nous avons eu neuf décès : six avec la forme sirop et trois avec la forme gélule. Il est à souligner qu'il y avait au moins deux sujets naïfs sur ces neuf décès et au moins quatre sujets qui avaient obtenu illégalement la méthadone.

Parmi les différentes données des réseaux des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), nous avons l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances). Pour rappel, Drame est une enquête réalisée avec l'aide de toxicologues analystes volontaires. Cette étude permet de recueillir les cas de décès liés à un usage abusif de substances psychoactives. L'analyse de ces données, depuis 2008, montre une augmentation de l'implication de la méthadone qui a été identifiée dans les cas rapportés :

- en 2008 : 29% des cas impliquant la méthadone,
- en 2009 : 26%, et
- en 2010 : 39%.

A noter également, une proportion non négligeable de sujets naïfs décédés. Entre 2008 et 2010, sa proportion varie entre 9 et 17%.

Une autre enquête réalisée par le réseau des CEIP est OPPIDUM (Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) : c'est une enquête réalisée chaque année dans des centres spécialisés permettant d'avoir des analyses concernant les modalités de consommation des substances psychoactives chez des patients présentant un abus ou une dépendance. On voit que depuis 2008, la part de la méthadone gélule augmente.

En 2010, 24,5% des patients avaient déclaré être sous traitement de gélules de méthadone. En 2010, si l'on compare les sujets traités sous sirop et les sujets sous gélule, on voit que les patients sont, en moyenne, plus âgés avec la gélule. Ils ont, généralement, un logement plus stable. Seulement 8% des sujets ont déclaré augmenter des doses depuis six mois alors que pour la forme sirop, c'était 22%. 1% des patients avaient également déclaré une obtention illégale pour la forme gélule contre 5% pour la forme sirop, également une consommation moindre, en particulier pour l'héroïne.

OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) est une autre enquête, qui est à peu près la même enquête qu'Oppidum mais réalisée en ambulatoire auprès de médecins généralistes : on voit également que la part de la forme gélule a augmenté depuis 2009. Elle est de 36% en 2010, alors qu'elle était de 26% en 2009. De même, si l'on compare les patients sous sirop et sous gélule, on voit que les patients qui sont plus âgés ont une posologie plus stable. Aucun patient n'a déclaré avoir obtenu la gélule de façon illégale. Pour la forme sirop, ils sont 5,6% à avoir déclaré cette forme d'obtention. Par contre, on peut constater que pour la consommation concomitante d'héroïne, le pourcentage est identique.

Concernant les autres données, on a calculé l'indice de polyprescription à partir des bases d'assurance maladie des régions PACA, Corse et Rhône-Alpes en 2009. Cet indice de polyprescription permet d'estimer la quantité totale délivrée de méthadone à partir d'une polyprescription, donc, à partir de nomadisme médical et pharmaceutique. On voit que cet indicateur de polyprescription est compris entre 0,9% et 1,6%.

Concernant les données de l'Observatoire français de drogues et des toxicomanies, entre 2007 et 2009, on voit que la disponibilité au marché noir est assez modérée. Elle tend à augmenter légèrement au fil du temps. Cependant, il n'y a pas de trafic organisé. Ce sont, en général, des sujets qui ont obtenu leur traitement par prescription et qui revendent une partie de leur traitement.

On note également une augmentation des autosubstitutions préalables avant la mise en place d'un réel traitement de substitution aux opiacés.

Enfin, concernant la gélule, il est remonté un mécontentement des médecins et des patients lié à un cadre de prescription trop contraignant. Et par ailleurs, la parution de la gélule au marché noir, notamment sur le site de Metz... L'analyse des forums de discussion montre peu de données concernant un éventuel *deal* ou détournement de la voie d'administration.

En conclusion, ce bilan, pendant ces trois années de commercialisation, a permis de montrer une stabilité des signalements en matière d'abus et de détournements, par rapport à l'augmentation du nombre de patients traités. Par contre, les différentes données des CEIP montrent :

- une augmentation de l'implication de la méthadone dans les décès, qu'elle soit seule ou en association,
- une augmentation de l'utilisation par des sujets naïfs à la méthadone, et
- une augmentation des tentatives récentes de *sniff* avec la gélule.

Ce bilan a été présenté à la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes au mois d'octobre. La Commission a souhaité le maintien de la surveillance en addictovigilance compte tenu de ces éléments.

M. VITTECOQ : La recommandation, ce qui est demandé à la Commission aujourd'hui... Quelle est la question précise ? C'est juste une information...

Evaluateur de l'Afssaps : On fait une information sur l'addictovigilance, la toxicovigilance et la pharmacovigilance. La question qui vous sera posée - il faut que l'on suive la présentation de la pharmacovigilance - est de continuer la surveillance en addictovigilance, en toxicovigilance. Sur la pharmacovigilance, on propose un arrêt.

Evaluateur de l'Afssaps : Comme cela a été dit en préambule, le suivi national de pharmacovigilance, pour les formes gélules et sirop de la méthadone, a été placé sous la responsabilité du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille.

Les données à trois ans ont été présentées lors du Comité technique de pharmacovigilance du 6 décembre 2011. En conclusion, il ressort des données présentées et analysées par le CRPV de Marseille que les craintes initiales concernant un potentiel syndrome de sevrage ou signes de manque lors du relais du sirop par la gélule n'ont pas été confirmées : quatorze cas avaient été rapportés la première année, trois cas les deux années suivantes. Ce sont majoritairement des cas non graves, peu documentés et avec, le plus souvent, d'autres étiologies. Ces craintes n'ont pas été confirmées. Le Centre régional de pharmacovigilance de Marseille avait fait remonter des cas d'interaction impliquant une prise concomitante de méthadone avec, notamment, de la naltrexone : onze cas au total ont été rapportés durant la période de suivi avec, parfois, une mise en jeu du pronostic vital. A l'issue de ces remontées, une modification du RCP de la méthadone a été réalisée. Désormais, l'association méthadone – naltrexone est une contre-indication. Une lettre aux professionnels de santé a été envoyée en octobre 2011 à ce sujet.

Le CRPV a également souligné la survenue de cas d'allongement du QT. C'est un effet indésirable qui est listé actuellement dans le RCP.

La survenue de cas de pancréatite est un effet qui est non listé, pour l'instant dans le RCP. Dans la plupart des cas rapportés d'autres étiologies sont mentionnées. Ces effets sont à surveiller.

Le CRPV propose un arrêt du suivi national de la méthadone sous forme gélule et sirop et le retour à une surveillance de pharmacovigilance classique.

Ça a été également l'avis du Comité technique de pharmacovigilance de décembre qui a proposé l'arrêt de ce suivi.

Les données ont également été présentées lors de la Commission nationale de pharmacovigilance du 24 janvier dernier. La Commission nationale de pharmacovigilance s'est prononcée à l'unanimité en faveur de l'arrêt du suivi national de PV et le retour à une surveillance classique de pharmacovigilance.

M. CARON : Je n'ai rien à ajouter à la présentation de Florence Cardona.. Je crois que ces données justifient désormais, pour la pharmacovigilance, un suivi classique. L'inquiétude que nous avons sur le *switch* et les syndromes de sevrage initialement notifiés n'a pas été confirmée. Quant aux augmentations du QT, elles sont relativement classiques avec le produit, survenant à forte dose. Là aussi, cela nécessite désormais un suivi classique de pharmacovigilance.

M. BERGMANN : Il n'y a pas de moyens de rendre impossible le *sniff* ? Si cela commence à se savoir, cela va être largement utilisé Est ce que l'on ne peut pas craindre une augmentation nette de l'utilisation en *sniff* ?

Evaluateur de l'Afssaps : Il a été constaté une augmentation des tentatives de *sniff*. Ce ne sont que des tentatives. La gélule comporte de la carboxyméthylcellulose dans sa gélule pour éviter l'injection. Cela évite également une administration par voie nasale correcte.

M. VITTECOQ : Sur ce dossier d'interface avec l'Europe ? Depuis le début, on parle sans arrêt de la Belgique qui, tout de même, n'est pas si loin de la France ; c'est un petit pays. Visiblement, ce n'est pas le même produit. Il est plus dosé. Y a-t-il une discussion avec la Belgique bien que nous soyons dans une procédure nationale là...

Evaluateur de l'Afssaps : La méthadone gélule et sirop sont des procédures nationales. On a contacté les autorités belges pour signaler qu'il y avait des cas d'intoxication accidentelles pédiatriques avec la méthadone belge. Ils sont également très sensibilisés par cette problématique. Il s'avère que la méthadone est une préparation magistrale faite à l'officine. Le pharmacien délivre, en général, une gélule par jour. Elle est adaptée à la posologie journalière du patient. C'est pour cela que l'on a vu qu'il y avait des cas d'intoxication pédiatrique avec des forts dosages : 130 mg. Ils ont également recommandé aux pharmaciens de mettre de la carboxyméthylcellulose dans ces gélules.

M. DETILLEUX : J'avais deux questions concernant les cas pédiatriques. Vous venez de répondre avec beaucoup de précision à la première des questions : cette affaire de méthadone belge. Je veux dire que, je n'ai pas été en groupe de travail. C'est très intéressant : détournement de prescriptions galéniques, sauf erreur (j'ai pu manquer une réunion), je n'avais pas conscience de ce problème de la méthadone d'origine belge. Cela a pu m'échapper ou je n'étais pas là ce jour-là. C'est dramatique.

Autre chose, cela inclut le problème de l'origine exotique de la méthadone. C'est la situation pédiatrique. On présente des tableaux : données nombreuses, précises, parfaitement présentées. On présente l'équivalence, en quelque sorte, des cas pédiatriques sur la durée de surveillance. Le nombre de personnes exposées aux gélules est le quart. Cela fait rapporter à la population exposée, quatre fois plus de cas pédiatriques (approximativement) avec la gélule qu'avec le sirop. C'est très préoccupant même si une partie de cette exposition s'explique peut-être par des erreurs relatives au bon usage de la méthadone belge.

Encore deux questions : est ce qu'il faut encore renforcer les précautions de conditionnement pour éviter le détournement pédiatrique ? Deuxièmement, que compte-t-on faire vis-à-vis de ce produit d'origine belge qui n'est pas du tout au standard que nous avons imposé en France ?

M. VITTECOQ : Ce que l'on découvre finalement, c'est une prescription magistrale en Belgique. Pourquoi la Belgique n'adopte pas le produit français ? Pourquoi pas une reconnaissance mutuelle ? Ce n'est pas notre rôle de dire ça mais...

Evaluateur de l'Afssaps : C'est une préparation magistrale. Il est vrai que l'on est face à ce problème qui est essentiellement frontalier. Il y a beaucoup de cas aussi dans le nord de la France concernant, non pas de trafic, mais, dans tous les cas, de patients français qui vont en Belgique pour se procurer des gélules belges. Par la suite, c'est aussi un peu compliqué pour nous dans la mesure où c'est une préparation uniquement magistrale avec la possibilité ou non, pour le pharmacien, de mettre ou non un adjuvant pour empêcher l'injection ou le détournement. Il est vrai que l'on a signalé le cas aux autorités belges. Cependant, c'est quelque peu difficile de faire plus sur ce plan là.

Par rapport au conditionnement *child proof*, je pense que le vrai problème est l'information des parents, l'information des professionnels de santé. Le conditionnement, surtout en gélule, est vraiment à l'épreuve

des enfants. Il y a eu des campagnes d'information également qui ont été faites vers les parents et vers les médecins pour les prévenir qu'il ne fallait absolument pas déconditionner les gélules à l'avance. Ce type d'information a été fait. Pour le reste, c'est compliqué.

M. VITTECOQ : Je ne vois pas ce que l'on peut faire de plus. Sauf, à la limite, quasiment faire un accord de soin pour dire : « Faites attention pour les enfants ». C'est tout.

Evaluateur de l'Afssaps : Ça a vraiment été fait. Les médecins sont conscients de ça, les patients aussi. On a vu, par la présentation des données de M. DE HARO, que les parents intervenaient rapidement. C'est ce qui a évité des drames justement.

... Prouve pour la gélule et le sirop.

M. BELEGAUD : En termes de consommation, comment explique-t-on la prédominance du sirop par rapport à la gélule ?

Evaluateur de l'Afssaps : La gélule a une indication restreinte. Ça peut être une explication. Il faut que les patients aient déjà reçu le sirop pendant un an et qu'ils soient stabilisés sur le plan médical.

Mme BECCHIO : Au départ, on a fabriqué des gélules pour favoriser l'observance et faciliter la prise. Ceux qui ont des doses importantes de sirop, ils se baladent avec des flacons. Le flacon est dangereux aussi.

J'ai entendu, dans la présentation, que des enfants avaient ouvert facilement le flacon. On pourrait peut-être vérifier que le flacon ne peut pas être ouvert. On sait déjà depuis longtemps que certains parents aussi donnaient du sirop de méthadone à leur enfant, histoire de l'endormir le soir parce qu'ils avaient repéré que pour eux, ça facilitait... On prévient les patients.

M. TRENQUE : Ne serait-il pas possible d'aborder ce problème-là au niveau européen. Parfois, l'Europe et le CHMP prennent en compte des problèmes qui sont beaucoup plus insignifiants. Je trouve que l'on a, pour la méthadone et pour beaucoup d'autres psychotropes, des réglementations complètement différentes. Il suffit de passer la frontière. On sait très bien que les frontières sont complètement perméables. Est-ce qu'il ne serait pas possible d'aborder le problème de ces molécules au niveau du CHMP ou, au départ, au niveau d'un *working party* de pharmacovigilance ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je pense qu'il y a deux problèmes. Il y a un des problèmes que vous avez soulevé : c'est la sécurisation des formes, qu'elle soit en gélule ou en sirop, par rapport à la possibilité qu'ont les enfants de boire le sirop ou d'avaler la gélule. On va dire que là, on est, maintenant de façon marginale, dans les effets pervers des dispositifs de sécurisation que l'on a mis en place. Pour les gélules, les enfants qui avalent des gélules, avalent des gélules qui ont été enlevées du blister. C'est très difficile de déconditionner la gélule de son blister. Certains parents les préparent à l'avance. Là, on est allé au maximum.

Pour le flacon, on sait également qu'il est sécurisé. Ces mesures de sécurisations ont été prises. Je pense qu'il faut – comme l'a dit Nathalie et comme le département des stupéfiants l'a fait – axer le maximum sur l'information et la réinformation des patients pour leur rappeler qu'il ne faut pas déconditionner à l'avance et qu'il ne faut pas laisser ces produits à la portée des enfants.

Pour la Belgique, pour le moment, on n'est pas très favorable à porter le sujet au niveau européen. C'est un sujet bilatéral. Je pense qu'il faut que l'on essaie de le régler au niveau bilatéral.

Dans un premier temps, le département des stupéfiants a informé les autorités belges. On a un problème qui est franco-belge sur ce sujet, avec des pratiques qui sont différentes, avec sans doute, également des ennuis chez nos voisins belges, de la même nature que ceux que l'on a chez nous, mais qui sont manifestement moins documentés. Ils n'ont pas de réseau de toxicovigilance comme le nôtre. Ils recueillent moins de cas.

On avait fait une information dans un premier temps. Je pense que dans un deuxième temps, il faut que l'on organise une réunion spécifique avec eux pour dialoguer. Ça touche également les préparations magistrales qui sont faites par les pharmaciens d'officine chez eux. Sans doute, ça touche des problèmes réglementaires dont nous n'avons pas connaissance à l'heure actuelle. Il faut aller plus loin. Dans un premier temps, on les a informés. Cependant, le niveau d'information, là, n'est pas suffisant. Je pense que l'on va organiser une rencontre bilatérale pour aller plus loin.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste aussi pour préciser que justement, il y a un groupe de travail qui avait été en place au niveau de l'Agence sur la galénique et les problèmes de détournement. Dans le cadre de ce groupe de travail, une partie du groupe était consacrée à élaborer des recommandations, non seulement pour éviter la soumission chimique, mais un des autres thèmes de travail était la sécurisation des conditionnements pour les enfants.

Ce groupe de travail est maintenant terminé. Il n'y a pas mal de recommandations qui sont sorties de ce groupe de travail. Le but, que ce soit pour la soumission chimique ou les conditionnements en pédiatrique, la sécurisation du conditionnement pour éviter les intoxications chez les enfants, est qu'elle soit portée au niveau européen. Il y a tout de même un travail au niveau européen qu'il faut porter sur cette problématique-là : des conditionnements et de la sécurisation du conditionnement pédiatrique.

M. PRUGNAUD : Il y a aussi d'avoir une situation où l'on aurait une AMM avec une reconnaissance mutuelle pour un certain nombre de pays européens qui ont en besoin. Or, ça c'est un problème qui est lié à la firme qui produit et qui fait le produit. Derrière, c'est aussi un problème économique. Le dépôt d'enregistrement dans différents pays européens est à cibler. Si la firme ne le fait pas et s'il n'y a pas une volonté à ce que ces dossiers européens soient enregistrés dans d'autres pays, on restera avec la même situation. On peut prendre toutes les précautions en France. Elles ne s'appliqueront pas, après, dans une AMM nationale, aux autres pays de l'Union européenne.

Evaluateur de l'Afssaps : Je voulais juste préciser que, comme le disait Nathalie, il y a eu des campagnes d'information. Il y a également eu des modifications du RCP de la notice et de l'étiquetage en juin 2011, pour bien mettre en exergue qu'il y a un risque d'intoxication mortelle chez l'enfant et donc de ne pas ouvrir le blister à l'avance, de ne pas ouvrir le flacon à l'avance et ce, également sur la notice. C'est sûr qu'il faut continuer à suivre de très près l'impact de ces mesures.

M. TRINH-DUC : Je voudrais dire ce que j'avais déjà dit quand le projet avait été présenté il y a deux ou trois ans. Je crois que l'on l'a vu aujourd'hui. Dans les situations peu graves ou moyennement graves là, il y avait une sous-notification. Je crois qu'il serait intéressant de se rapprocher de la société française de médecine d'urgence, ne serait-ce que pour voir s'ils ne peuvent pas participer à la notification. Je crois qu'il est important aussi de leur rappeler la brutalité d'installation de l'arrêt respiratoire, en particulier chez les enfants. Lorsque les familles, bien souvent, téléphonent au centre 15, il faut que les moyens engagés pour ces situations pédiatriques soient différents, compte tenu de ce qui a été dit et de l'installation rapide de l'arrêt respiratoire.

Je crois que le rapprochement vers la société française de médecine d'urgence pour ce produit... On ne pourra pas tout flécher. On ne pourra pas tout suivre. On ne pourra pas tout signaler. Je répète encore que les intoxications médicamenteuses sont quotidiennes dans les services d'urgence. Si l'on fait le choix, par exemple, sur un produit tel que la méthadone de dire : « On va essayer de voir si l'on pourra récupérer davantage une situation autre que les situations les plus graves », me paraîtrait peut-être intéressant.

Mme GAYOT : Je pense qu'il faudrait s'assurer que l'inhalation ne permet pas d'avoir une dose respirable. Le fait d'ajouter de la carboxyméthylcellulose ne me semble pas être incompatible avec un principe actif qui parvient dans les poumons. Il faut voir.

Evaluateur de l'Afssaps : Sauf que ce qu'il y a dans la gélule prend en masse avec l'humidité du nez. Ça avait été vérifié.

M. VITTECOQ : C'était un point de l'information. La Commission de pharmacovigilance souhaite alléger le dispositif. Si vous êtes d'accord, on va la suivre. Néanmoins, la méthadone gélule est un sujet que je trouve très difficile. Je trouve que l'on avait été condamné, initialement, par les mesures de restriction que l'on voulait imposer et que l'on a libérées au fil de l'eau. Je me souviens très bien de la discussion que l'on a eue au début. On craignait les aspects pédiatriques. Ils sont là. Heureusement, il y en a peu. Si l'on pouvait régler le problème belge, ce ne serait pas mal. On peut essayer de sortir le maximum de recommandations. On a bien vu que l'on est sur des populations qui sont très vulnérables. On est obligé d'en tenir compte. Je ne vois ce que l'on pourrait faire de plus. A la limite, faire un accord de soin ; signer qu'il faut faire attention aux enfants... Je ne suis pas sûr que ça change quoi que ce soit.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste un dernier point sur l'accord de soin. Comme vous le savez, on a saisi le Comité national consultatif d'éthique sur la question générale des accords de soin. Avant de s'engager dans cette piste, on souhaitait avoir le retour. On a une expérience d'un accord de soin avec un médicament de la sclérose en plaques qui est le Tysabri, avec des difficultés importantes à le faire appliquer. Il y a eu à la fois une réticence des patients à signer cet accord de soin, une réticence des neurologues, également, à le faire signer. Ces derniers ont l'impression de se désengager de leur responsabilité, de la faire reporter sur les patients. On a une réflexion éthique sur ce sujet.

Il y a aussi une spécificité à la méthadone. C'est un produit qui s'inscrit dans un parcours de soin qui est particulier, qui est ceux des personnes qui sont dans un parcours de sevrage. C'est très pays dépendant. C'est pour cela que c'est difficile de porter le sujet au niveau européen. Chaque pays porte différemment la stratégie de sevrage, en fonction du parcours de soin dans lequel elle inscrit ces patients-là. C'est pour cela que nous sommes quelque peu en difficulté dans le dialogue avec la Belgique. Le parcours de soin n'est pas le même. Ça ne veut pas dire que l'on ne peut pas faire de progrès à ce niveau.

M. VITTECOQ : Bien sûr. Je crois que, de toute façon, tout ce que l'on fait, c'est pour essayer d'être constructif. Lorsque j'évoque l'accord de soin, je sais qu'il y a la discussion avec le Comité national d'éthique. D'ailleurs, j'ai été auditionné sur le sujet. Je crois même me souvenir avoir parlé de la méthadone en disant que c'est un aspect assez spécifique. Les victimes risquaient d'être des gens qui n'étaient pas concernés par le médicament, comme les enfants. C'est complet et fait. Je crois qu'il faut réfléchir avec tous les acteurs pour essayer d'optimiser le système.

Evaluateur de l'Afssaps : En parlant de protocole de soin, je vous rappelle que pour la méthadone gélule, le cadre de prescription est très strict. A l'instauration du traitement, il y a systématiquement un protocole de soin qui est établi entre le médecin traitant, le patient et le médecin conseil de la Caisse.

Evaluateur de l'Afssaps : Par rapport aux mesures, je pense que pour la gélule, il faut bien surveiller. On a essayé de restreindre l'indication. Il faut surveiller que les patients qui sont traités avec la gélule sont vraiment stabilisés au niveau des conduites addictives. C'est un point crucial. Je crois que c'est suivi par la Commission des stupéfiants non ? Est-ce que le réseau d'addictovigilance surveille le fait que les patients qui sont traités par les gélules sont, en effet, stabilisés au niveau des conduites addictives ? c'est à dire que les prescripteurs suivent les recommandations.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce qui est pris en compte, c'est que ce n'est pas une surveillance, à proprement parler, des patients.

Evaluateur de l'Afssaps : Les données que je viens de vous présenter montrent que les patients sont, en moyenne plus âgés, sont plus stabilisés sur les conduites addictives. Ils augmentent moins les doses au cours des six derniers mois. Il est vrai que lorsque l'on fait une analyse entre 2008 et 2010, on voit que le profil a légèrement été modifié, avec des différences moins marquées.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce qu'il faut aussi savoir c'est qu'au niveau de l'assurance maladie, il y a des focus réguliers qui sont faits avec eux pour avoir le profil des patients. Ce sont des choses qui sont regardées de très près par l'assurance maladie avec des bilans réguliers. Ils sont aussi représentés.

M. VITTECOQ : Pour nous, Commission d'AMM, est-ce que l'on est d'accord avec l'avis de la Commission de pharmacovigilance, c'est-à-dire de lever le pied sur la surveillance assidue, telle qu'elle est faite ? Néanmoins, je pense que si l'on est d'accord avec ça, on souhaite que le sujet revienne régulièrement comme on l'a toujours fait (tous les deux ans) pour savoir où est-ce que l'on en était et être sûr que l'on pourra capter au maximum les événements pédiatriques. C'est vraiment tout ça qui nous préoccupe.

Est-ce que vous êtes d'accord avec ce que je dis ? Il semble y avoir l'unanimité.

Mme BECCHIO : Il faudrait maintenir la surveillance vu la gravité des cas de pédiatrie. Tant que l'on n'a pas résolu, mis en place quelque chose pour pallier ça... Rajouter un an, au moins, de surveillance comme ça...

Evaluateur de l'Afssaps : La surveillance en addictovigilance et en toxicovigilance est maintenue. C'est juste la pharmacovigilance qui n'est plus... La surveillance pour les cas pédiatriques et les intoxications volontaires, ainsi que les cas de détournement et d'abus, ça c'est maintenu.

M. VITTECOQ : On est tous d'accord avec...

▪ Médicaments de prescription médicale facultative

M. LIARD : Il n'y avait que des choses mineures : savoir s'il n'y a pas de remarques sur la PMF. S'il n'y en a pas, je propose d'approuver.

Il n'y avait que des choses extrêmement mineures à l'Axipred qui est de la chlorhexidine. C'est un projet de M. CLAUDE. On nous avait fourni des documents qui concernaient la forme alcoolique, alors que l'AMM a été demandée pour une forme aqueuse.

Le Nicorette inhalateur, on en avait déjà parlé, ici. On repose deux questions qui sont les mêmes. C'est une mesure d'instruction qui nous est proposée. On demande une lettre d'engagement pour qu'il y ait un retrait de la forme 10 mg ; que ne coexiste pas sur le marché la forme 10 mg et 15 mg.

Mme BECCHIO : Pour Nicorette inhalateur, étant donné que l'amélioration espérée du service rendu n'est pas patente, il n'y a pas de preuve non plus.

Les études qui sont présentées : il y a trois études sur 23 cas de biodisponibilité. Il n'y a pas de rapport avec la bioéquivalence.

Je ne vois pas la différence entre dix et quinze, étant donné que l'on sait que le fumeur tire, plus ou moins, comme pour une cigarette. Je ne vois pas l'intérêt de rajouter une forme à 15 mg. On se contente de celle

de dix que l'on a déjà autorisé. C'est un placebo comme un autre. Ça ne marche pas mieux que les autres méthodes.

M. LIARD : Ça fonctionne tout de même. La différence entre 10 et 15 mg est sur la durée d'utilisation. C'est-à-dire que la quantité de nicotine délivrée à chaque bouffée est la même. Que ce soit dix ou quinze, c'est la même chose en termes de quantité délivrée à chaque demande. Simplement, la durée de la cartouche est plus longue en utilisation à 15 mg. Pour ne pas qu'il y ait de confusion, c'est la raison pour laquelle on avait demandé à ce qu'il n'y ait pas de coexistence. La firme est d'accord pour s'engager à ce que ne coexiste pas la forme 10 et 15 mg.

Par ailleurs, on a demandé des précisions. L'un des arguments de la firme était de dire que ça facilitait l'observance et la compliance. On lui a demandé de nous apporter des éléments cliniques sur ce point-là. C'est la raison pour laquelle il y a une mesure d'instruction.

M. GIROUD : C'est simplement sur un produit très intéressant qui est le Magnévie B6. On marque, comme substance active, uniquement le magnésium. Vraisemblablement, c'est en prime que l'on met le phosphate de pyridoxal.

La deuxième remarque concerne : les indications qui ont été approuvées par nos aimables commissions sur l'efficacité et l'activité du magnésium (nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, trouble mineur du sommeil, crampe musculaire, fourmillement). L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes. Je crois que c'est le seul pays où l'on a des indications pareilles pour le magnésium.

M. VITTECOQ : Vous ne pouvez pas continuer. Comme M. LIARD est là, et qu'il y a un lien d'intérêt, c'est ça ?

M. LIARD : Je proposais, tout à fait, de traiter tous ces sujets sauf celui-ci. Je ne répondrai pas sur le Magnévie B6 et vous laisserai répondre à cela dès que je serai sorti de la salle.

Est-ce qu'il y a d'autres remarques sur les autres éléments ?

Evaluateur de l'Afssaps : Il faut essayer de faire les choses dans l'ordre parce que là, je n'arrive plus à suivre. J'ai bien compris jusqu'au Nicorette. Pour le reste...

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des membres de la Commission qui souhaitent que l'on discute de dossier spécifique, là ? S'il n'y a pas de problème, on va approuver.

M. LIARD : Le reste, ce sont des modifications des 4.4, 4.5, 4.6...

Evaluateur de l'Afssaps : Il faudra être clair sur le dossier Amorolfine Biogaran que M. CLAUDE est sorti de la salle, M. MASSON aussi puisqu'il n'est pas là. Par contre, M. DETILLEUX n'est pas encore sorti de la salle.

▪ Conditions de prescription et de délivrance

M. VITTECOQ : Le groupe prescription et délivrance, est-ce qu'il y a des commentaires à faire dessus ?

Vemurafenib, c'est réservé aux oncologues puisque c'est une chimiothérapie.

Fidaxomicine, on en a parlé, c'est pour la colite pseudomembraneuse, c'est une RH.

Esmya, pour le fibrome, si vous êtes d'accord, M. BERGMANN, je crois que c'est ce qu'avait dit votre groupe. C'est réservé aux endocrinologues.

Les hormones hypophysaires, la pasiréotide est aussi réservée aux endocrinologues.

Mme FAUCHER-GRASSIN : Juste une chose : on s'était posé une question, c'était sur le Zelboraf. Pourquoi le dosage était de 240 mg si c'est un problème galénique. C'est tout de même huit comprimés par jour à prendre. On ne trouvait que pour l'observance, ça n'en était pas idéal.

M. VITTECOQ : On arrive après à l'AMM.

M. BERGMANN : Pour l'ulipristal, dans le document de la firme, à la question : « Y a-t-il un risque de mésusage justifiant une restriction ? » Ils répondent : « Non identifié ». On connaît le risque de mésusage. C'est normalement un médicament qui est en préparation à la chirurgie. Son efficacité va faire qu'il va être donné en remplacement de la chirurgie.

Le mésusage est l'utilisation au long cours. Alors que normalement, il doit être donné - je crois - quelques trois mois ou moins de trois mois. Ça ne me paraît pas "non identifié". Ce risque est clairement identifié.

M. VITTECOQ : Un risque de non-respect de l'AMM, vous voulez dire ? C'est ça finalement ?

On peut le spécifier. D'ailleurs, on l'avait dit dans le groupe. Je ne sais plus si l'on a marqué dans le compte rendu.

Pour l'Esmya, on revérifie que l'on a marqué dans le compte rendu. Si l'on n'a pas marqué dans le compte rendu, on marquera qu'il y a un risque de mésusage. C'est une utilisation plus prolongée que ne le veut le cadre de l'AMM pour attirer l'attention de l'assurance maladie.

Je crois savoir qu'il y a des essais qui sont en cours, à l'heure actuelle, pour une extension de l'AMM mais qui...

- **Médicaments anti-infectieux**

M. VITTECOQ : Fucidine, c'est une actualisation du RCP. Fucidine, par contre, il y a un sujet pour lequel notre lanceur d'alerte, M. BERGMANN, qui a l'attention de la direction générale... L'Agence avait déjà réfléchi. Le problème qui est posé est la volonté d'arrêt de commercialisation de la Fucidine intraveineuse (ce n'est pas encore fait). Ce n'est pas à l'ordre du jour, mais c'est un sujet de discussion.

La Fucidine injectable n'a pas beaucoup d'intérêt, compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques de la Fucidine orale qui sont assez bonnes. Néanmoins, il y a tout de même une interrogation sur la mucoviscidose. On n'a pas fini d'interroger les groupes.

On savait qu'il y avait une consommation spécifique à Cochon. On avait demandé à la pharmacie centrale. Il y a une utilisation préférentielle par les orthopédistes. Je ne vois pas très bien pourquoi parce que ce n'est pas de la prophylaxie ; ce n'est pas de l'antibioprophylaxie. Il y a eu des essais - j'ai regardé la littérature - d'antibioprophylaxie, mais c'est en neurochirurgie. Toutes les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) en neurochirurgie ne mentionnent pas la Fucidine injectable.

On n'a pas fini de travailler le dossier. On est en train d'y réfléchir.

Imukin, il n'y a pas grand-chose à dire. Il s'agit d'un alignement du RCP, Notice et Etiquetage suite aux conclusions du PSUR Worksharing.

Loramyc ?

Evaluateur de l'Afssaps : Loramyc est une variation de type II pour inclure les résultats de l'étude SMILES chez le sujet VIH.

M. VITTECOQ : C'était pour conforter l'AMM actuelle.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, dans la population des sujets VIH. On voit que l'efficacité est confirmée avec un taux de rechute qui est du même ordre que celui que l'on avait vu lors de l'AMM.

M. LIEVRE : Je veux bien que l'efficacité soit confirmée, c'est-à-dire, encore une étude de non-infériorité. La non-infériorité est démontrée. Cependant, lorsque l'on regarde la limite qui a été prise, c'est 15%. Dans l'essai, le résultat, la borne supérieure est à 14%. Ça veut dire que l'on admet 74% d'efficacité pour la référence et 60%, au pire, pour ce produit-là.

C'est d'autant plus curieux que l'on a une fois par jour contre cinq fois par jour. On pouvait s'attendre à ce qu'il y ait une amélioration globale de l'observance, l'acceptabilité, donc, de l'efficacité. Ce n'est pas du tout vrai. C'est tout de même une marge qui est large. Je ne prends même pas la marge admise par le protocole. Le résultat de l'étude : on admet une perte jusqu'à 19% en relatif, 19% de l'activité. C'est beaucoup.

Je parle d'intervalle de confiance. Sur la moyenne, il y a une diminution qui n'est pas énorme. En absolu, c'est six. Ça fait presque 10%.

M. VITTECOQ : On regarde ça, il y a l'avantage que vous mettez juste un petit dispositif, là, puis, vous êtes tranquille. Dans l'exercice quotidien, j'ai toujours un peu douté de ce mode d'administration. Sur le fond, ça marche bien.

Les gens sont plutôt contents parce qu'ils se mettent juste un... On est en train de discuter d'un autre dispositif du même laboratoire, à l'heure actuelle, pour l'aciclovir qui a l'air de marcher aussi. C'est sûr que si l'on compare *stricto sensu*, ce sont des modes d'administrations qui sont tellement différents.

On l'a noté. Le but n'était pas l'octroi de l'AMM. Il y a déjà une AMM. On voulait optimiser. Je ne me trompe pas d'idée.

Evaluateur de l'Afssaps : La première étude avait été faite en ouvert chez les patients VIH. On voulait conforter cette efficacité dans une population plus grande.

M. LIEVRE : Si l'on se réfère au 5.1, puisque c'était l'addition, dans le 5.1, des résultats de cette étude, ça me semble assez inadéquat pour rapporter les résultats d'une étude de non-infériorité. On ne fournit même pas les résultats de l'autre bras.

Il faut jouer le jeu. La firme a fait un essai de non-infériorité. Elle rapporte le résultat du bras de son produit. Elle ne rapporte pas le résultat de l'autre bras. Ça ne me semble pas tout à fait honnête la façon de donner les résultats d'un essai thérapeutique en disant : « Oui, on a eu... »

M. VITTECOQ : Ça, à la limite, on peut le changer. Ceci étant, est-ce une reconnaissance mutuelle ? Nous, on est quoi là-dedans ?

Evaluateur de l'Afssaps : On est Reference Member State (RMS).

M. LIEVRE : Il faudrait qu'au moins, en 5.1, on rapporte les vrais résultats et que l'on dise : « Il y a eu 68% de bons résultats dans le groupe Loramyc et 74,2% dans le traitement de référence ».

M. VITTECOQ : On va voir ce que l'on peut attraper. A mon avis, question calendrier, je pense que c'est passé, quasiment, non ?

M. VITTECOQ : Les vaccins. Je ne suis pas sûr que l'on soit obligé de les voir.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est l'ajout d'une mise en garde pour un risque de syncope chez les adolescents surtout.

M. VITTECOQ : Oui, mais qui est connue déjà.

Evaluateur de l'Afssaps : Qui a déjà été ajoutée dans certains vaccins. Au niveau européen, ça a été demandé de rajouter cette mise en garde dans beaucoup d'autres vaccins, notamment les vaccins qui visent les adolescents.

M. VITTECOQ : Dans tous les autres produits, les Augmentin, ce sont des modifications de RCP 032902 MIX.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est l'issue de l'article 30 : l'harmonisation des RCP et annexes au niveau européen. Aujourd'hui, la notification va être mise en place. C'est pour cela qu'il y a eu un petit délai entre la date du relevé d'avis et le passage en Commission d'AMM. La notification va pouvoir se faire et harmoniser toutes les spécialités à base d'amoxicilline, acide clavulanique pour ce qui concerne les dosages français. Cet exercice se fait au niveau européen pour tous les ratios. Nous sommes concernés pour les ratios en forme orale huit pour un, seize pour un et pour les ratios cinq pour un et dix pour un pour les formules injectables.

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

Evaluateur de l'Afssaps : Donc, pour le groupe neurologie, psychiatrie, anesthésie et antalgie, il y a une AMM pour une association de paracétamol / codéine pour un usage bien établi. C'est l'équivalent d'un générique.

Ensuite, il y a des mises en garde pour le risque de malformation et le risque d'hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né, sur les effets indésirables sur les fractures, également les rubriques interactions médicamenteuses pour un certain nombre de génériques d'antidépresseurs.

Enfin, en ce qui concerne la Xylocaïne, il y avait eu des demandes de modifications des posologies par le laboratoire ainsi qu'une mise en garde. Il y a un avis défavorable sur ce qui est proposé par le laboratoire pour les posologies. On va lui envoyer notre évaluation par rapport à ça. On demande également une modification de la mise en garde qui avait été proposée sur le risque de chondrolyse en intra articulaire.

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

Information(s) sur un dossier en cours d'évaluation – Non publiée(s)

M. DOUCET : Le Cériss. C'était uniquement pour rajouter une information disant qu'il peut y avoir des effets atropiniques à type d'hallucination... C'est un médicament qui est utilisé pour les fuites en rapport avec des hyperactivités vésicales. C'est uniquement pour cadrer avec le type pharmacologique du produit.

- **Médicaments de cardiologie**

M. LIEVRE : C'est encore le nicorandil. On l'avait déjà vu plusieurs fois. Il y avait un désaccord sur un libellé concernant une interaction possible entre les glucocorticoïdes et nicorandil sur les ulcérations digestives, en particulier perforation intestinale. On aboutit à un accord sur ce que la firme a proposé comme modification 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 et 4.9.

Cela dit, il y a une demande de la Commission de pharmacovigilance pour un réexamen du rapport bénéfice / risque du nicorandil. Je ne sais pas si cette demande va aboutir. En tous les cas, il est possible que...

Evaluateur de l'Afssaps : C'est programmé.

M. LIEVRE : On reparlera du nicorandil dans quelque temps.

- **Médicaments en oncologie et hématologie**

Evaluateur de l'Afssaps : En ce qui concerne Lytos, c'est la même DMI que celle que vous avez déjà acceptée pour Clastoban. Elle concerne l'ajout du risque de fracture atypique du fémur avec les biphosphonates.

Adriblastine, le seul point vraiment important de cette DMI est l'ajout d'une interaction qui a déjà été validée par le Groupe de Travail Interaction Médicamenteuse de l'Afssaps (GTIAM) et qui montre une augmentation possible des aires sous la courbe et de la Cmax de la doxorubicine lorsque l'on donne de façon concomitante du sorafénib.

- **Médicaments de diagnostic et radiopharmaceutique**

M. VITTECOQ : Groupe diagnostic radiopharmaceutique, on va l'approuver, si vous êtes d'accord. Pas d'objection. Qu'est-ce qu'il nous manque ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je vais approuver au niveau du groupe de diagnostic et radiopharmaceutique. Je vous dis quelques mots parce qu'il y a approbation de trois relevés d'avis. Comme d'habitude, il y a beaucoup de variations pharmaceutiques, comme d'habitude, ajout de site, suppression de site, élargissement de spécification, changement de nom, d'exploitant, méthodes alternatives, ajout de fournisseur de flacon, des changements de méthodes au niveau de dosage de l'état total.

Au niveau clinique, nous avons eu une nouvelle demande AMM au niveau centralisé pour Cuprymina qui est un précurseur pour marquage. Absolument pas, c'est marquage in vitro pour des nouvelles molécules thérapeutiques qui vont venir (on n'en a pas), qui va permettre, à ce moment-là, de la radioactivité de suivre cette molécule thérapeutique. Il n'y a pas d'indications cliniques. Elle sera avec l'autre agent thérapeutique.

La seule chose : un dossier qualité qui n'est pas encore favorable à l'heure actuelle.

Datscan : un follow up pour une étude clinique, pour démontrer le syndrome parkinsonien cliniquement douteux avec la maladie de Parkinson. Il y a des problèmes au niveau de l'étude statistique.

Scintimun a eu l'AMM en 2010. On leur a demandé de faire une étude clinique. Il nous ont proposé le protocole pour juger de l'impact.

Rapiscan qui est un test de stimulation du myocarde : ils nous ont fait une étude clinique pour nous montrer que les méthylxanthines, c'est-à-dire la caféine et la théophylline, avaient un impact et diminuaient l'examen du test. Ça a été mis en précaution d'emploi.

Gadovist qui est un agent de contraste en IRM pour les territoires crâniens et rachidiens : ils ont étendu et fait une extension au niveau de la pédiatrie. Le produit, avant, on le commençait à sept ans, maintenant, il commence à partir de l'âge de deux ans.

Nous avons également eu un renouvellement d'AMM pour le MDP médronate technétié, scintigraphie osseuse. Là, on a redemandé quelques précisions. Avec les techniques actuelles comme le FluoréDésoxyGlucose (FDG) il y a des indications comme les sarcoïdose qui seraient peut-être complètement justifiées qu'il faudrait modifier.

M. VITTECOQ : Merci bien de cette information.

▪ **Médicaments Biologie Biotechnologie**

M. PRUGNAUD : Juste pour signaler sur un problème bien connu : la Chine est producteur de la moitié de l'héparine mondiale.

M. VITTECOQ : Ça revient.

M. PRUGNAUD : Ça revient puisque l'on a deux demandes de fournisseurs supplémentaires chinois pour de l'héparine sodique de chez Panpharma et de chez Leo que l'on va mettre en mesure d'instructions pour l'instant. Nous n'avons pas les informations suffisantes sur l'ensemble des centres où il y a de la collecte de la muqueuse intestinale de porc. On n'a aucune information sur l'obtention de cette héparine brute qui va permettre d'aller vers l'héparine purifiée.

On suit ça de très près. On fait très attention. On a bien prévenu l'ensemble des firmes qu'il faut que l'ensemble de la documentation, à partir de la muqueuse intestinale de porc, soit donné pour que l'on soit sûr de la qualité du produit qui est obtenu après.

M. VITTECOQ : On reste vulnérable

M. PRUGNAUD : On reste vulnérable parce que ça passera aussi par la mise en place d'audit efficace de la part des firmes. C'est dans le travail de *Good Manufacturing Practice* (GMP).

M. VITTECOQ : Si vous êtes d'accord, on va approuver l'ensemble des groupes de travail qui étaient inscrit au programme.

Merci à tous.

Evaluateur de l'Afssaps : S'il vous plaît. Je préciserai quand même que pour les dossiers de GlaxoSmithKline (GSK), M. ROUVEIX était sorti. Par contre, pour Elisor que M. WARNET est sorti et que M. MOULIS pour les dossiers de Pierre-Fabre, ainsi que M. GARDETTE sont sortis.

La Commission se termine à 12 heures et 51 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président:

M. Jean-François BERGMANN

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRES TITULAIRES	MEMBRES SUPPLEANTS
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jean-François BERGMANN	
M. Michel BIOUS	
Mme Marie-Claude BONGRAND	Mme Joëlle FAUCHER-GRASSIN
M. Michel DETILLEUX	
M. Bertrand DIQUET	M. Bernard ROUVEIX
M. Jean DOUCET	
	M. Claude MOULIS
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Jean-Louis PRUGNAUD	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	Mme Mireille BECCHIO
M. Christian RICHE	M. Thierry TRENQUE
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean Paul GIROUD

M. Jean-Roger CLAUDE

M. Joël GUILLEMAIN

MEMBRES DE DROIT

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

M. Philippe LECHAT

PRESIDENTS DE LA COMMISSION

Commission de la Transparence représentée par M. Nicolas ALBIN

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

DOSSIER METHADONE

Dr Luc De HARO (Centre antipoison de Marseille)