

## Commission d'AMM du 7 juillet 2011

### VERBATIM

**M. VITTECOQ** : Merci à tous d'être là pour cette commission d'AMM. Je suis l'ordre du jour pour que ce soit plus simple. Approbation du PV.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n° 502 du 23 juin 2011**

**M. VITTECOQ** : Si vous avez des commentaires. PV ou verbatim, ce que vous voulez. S'il n'y a pas de commentaire, on va considérer que c'est approuvé.

*Vote : Avis favorable.*

- **Retour sur les Assises du Médicament et le projet de réforme de l'agence annoncé par le ministre de la Santé**

**M. VITTECOQ** : Je donne donc la parole à notre directeur, puisque lors de la dernière séance, on avait dit qu'on ferait un point de situation. Nous sommes tous à l'écoute.

**M. MARANINCHI** : Je voudrais évoquer avec vous trois points de situation et de travail. Avant d'évoquer ces points, je voudrais sincèrement vous remercier, de même que remercier le personnel de l'agence parce qu'il semble qu'on sorte d'une crise. Il semble que nous sommes renforcés dans notre travail pour les années à venir et cela ne vient pas du ciel, cela vient du travail. Pendant la crise, l'agence a travaillé et les experts ont travaillé.

Les coups ont été nombreux. Je me félicite que le personnel de l'agence et les experts ont tenu bon. Et on a tenu bon sur quoi ? On a tenu sur le travail ; il n'y a pas eu de départ, il n'y a pas eu de démission. C'est bon signe, cela signifie que les gens ne sont pas futiles. Ils savent ce qu'est le service public et le service public, c'est continuer contre vents et marées même s'il y a des incertitudes, même s'il y a des humiliations. Dans mon analyse, c'est ce qui a sauvé la situation et a remis les choses à leur juste place. Sont-elles à leur juste place ? Je vais vous faire un bref résumé de conjonctures et de perspectives. Il ne sera certainement pas exhaustif.

La crise du Médiateur a interpellé tout le monde, c'était quand même une surprise. Nous disposons d'informations et d'opinions. Je voudrais mettre en premier lieu le travail interne de l'agence qui vous est d'ailleurs accessible ; vous ne manquez pas de rapports. Ce travail s'appelle « les livres blancs de l'agence ». Il n'a pas du tout été piloté par la direction ; c'est le fruit du travail du personnel qui a réfléchi. C'est défendu de façon proactive : on y trouve les manières de travailler. Je dis « les livres blancs » au pluriel parce que cela a été commencé par la DEMEB, puis a été étendu à l'ensemble de l'agence. Il y a eu un autre livre blanc syndical pur ; la parole a été libre ; 500 à 800 personnes sur 1 000 y ont contribué par écrit. Leur analyse interne est très riche de sérieux et de possibilités de changement que j'évoquerai brièvement.

Si on avait dû payer des consultants, cela nous aurait coûté une fortune ; on a donc fait des économies. Nous disposons de nombreux audits externes. Je fais une liste non exhaustive. Je ne parle pas des vitupérations diverses, mais de rapports écrits dont nous ne manquons pas. Cela commence bien évidemment par le premier rapport de l'IGAS, cela continue avec le rapport Debré-Even et cela se renforce avec la décision du ministre de lancer les Assises du Médicament dont on a tous été troublés. Est-ce bien ?

Cependant, on ne peut pas dire qu'il n'y a pas eu de débat et que toutes les parties ne se sont pas exprimées. Ayant connu cette situation ailleurs, c'était un vrai « Grenelle du médicament » au sens que toutes les parties étaient présentes, s'exprimaient, les groupes « se mordaient l'un sur l'autre ». Cela a été un exercice démocratique fort lourd et frustrant, mais il a existé. Il y a eu deux missions parlementaires de l'Assemblée nationale et du Sénat. On ne peut pas non plus dire qu'elles étaient vendues et qu'elles arrivaient avec des idées très « cool » pour essayer d'étoffer. Hier, nous avons eu le rapport de M. Yves BUR sur les agences sanitaires.

L'Etat et le gouvernement disposent donc d'énormément de documents pour relancer une nouvelle politique des produits de santé, qui nous concernent bien sûr comme citoyens, qui nous concernent en tant qu'agence puisque nous avons une responsabilité directe sur ces produits de santé. Le ministre a repris des éléments consensuels avec des nuances, mais cela est son rôle : trancher en exécutif. La réforme est en marche. La réforme législative sera présentée au conseil des ministres début août, dernier conseil des ministres avant l'été puis sera présentée au Parlement lors de la première session parlementaire. Le ministre s'est engagé pour que ce soit un texte qui modifie à la fois les articles législatifs et réglementaires de façon à ce que tous les députés et sénateurs puissent avoir une vue non seulement globale sur le texte, mais aussi dans toutes ses applications.

Il en ressort que grâce à votre travail, grâce à notre travail (personnel de l'agence et des experts), l'agence sort renforcée de cette crise, renforcée dans ses missions, renforcée dans sa place dans le paysage sanitaire, renforcée dans ses responsabilités, renforcée dans ses moyens, puisque des négociations budgétaires assez classiques se déroulent en même temps sur la révision du budget de l'Etat pour la préparation de la loi de finances, où le budget de l'agence, y compris ses moyens en personnel, sont en augmentation pour qu'elle assure pleinement ses missions. Je ne vais pas rentrer dans le détail, le ministre s'est exprimé. Il y a des listes de propositions que vous connaissez. Après, il faudra les appliquer, ce qui est le but des textes législatifs et réglementaires.

Une nouvelle approche s'ouvre devant nous. On a deux attitudes : super et renforcées « business as usual » ou bien on dit « tiens, on en profite » ; c'est plutôt une bonne attitude et mon devoir. On en profite et on tient compte de tous ces travaux internes et externes pour moderniser et relancer une organisation et un fonctionnement qui essaient d'éviter ce qu'on nous a reproché et qui nous repositionnent par rapport à ce que l'on attend de nous dans le cadre de la loi, pour la mise en œuvre.

La mise en œuvre devrait se faire dans le courant de l'année 2012. Nous disposerons d'un budget, de textes législatifs et réglementaires. Cela sera relativement consensuel puisque les débats ont déjà largement eu lieu et les deux chambres se sont déjà largement exprimées. Ensuite, il y a toujours des modifications et des amendements. On n'a pas l'architecture du texte. Elle sera présentée en conseil des ministres ; cela ne saurait tarder. Quant à l'architecture, le ministre a présenté des listes de propositions qui sont des points quasi acquis, fruits de toutes les commissions et débats.

Je le redis : en même temps, l'agence a travaillé. Elle a travaillé et on a travaillé aussi ensemble. Les commissions sont filmées et publiques. Les opinions contradictoires s'expriment ; personne ne peut dire le contraire. Il y a des votes. Tout le monde n'a pas toujours raison par rapport à son opinion. Tout cela va être inscrit dans la réglementation et applicable à d'autres agences. Donc, on a expérimenté.

La remise en question des experts a largement été faite, sauf que les experts « ont fait le boulot » et on a pu le prouver et « le boulot continue ». Comment serons-nous réorganisés dans le futur ? En ce qui nous concerne, en interne, non seulement, on y réfléchit, mais on agit. L'agence est en plein mouvement avec plusieurs séminaires, plusieurs groupes de travail de réorganisation qui sont menés plutôt tambour battant. On en est au deuxième séminaire. Demain, on a une assemblée du personnel où les fruits des travaux des groupes de travail seront présentés qui ont déjà touché près de 500 personnes. C'est un travail en profondeur avec une réorganisation interne (nous n'avons pas touché les commissions) qui, je l'espère, va vous aider dans votre travail. Cette organisation sera schématisée sur le terme matriciel avec des produits et des métiers, des responsables de produit et des responsables de métier ; des responsables de produits qui assureront la vie des produits de la préclinique jusqu'à la commercialisation, la publicité, etc. Nous n'avons pas encore le découpage de ce qu'est un produit ou une gamme de produits (il peut y en avoir mille, ce ne sera pas le cas) ni quels étaient les métiers fondamentaux transversaux.

L'appui des commissions de soutien, de conseil, des groupes de travail sera déterminée à partir du mois de septembre, puis renégocié de façon à trouver des modalités de fonctionnement plus lissées, plus harmonieuses.

Le ministre a déjà annoncé la création d'une grande commission plénière bénéfique/risque qu'on a déjà expérimentée, mais il y aura des nuances. Toutes les parties pourront s'y exprimer. Cette commission sera rendue publique, excepté les parties confidentielles dans le cadre du secret industriel.

D'autres commissions, dont tous les dossiers ne remonteront pas forcément en plénière, pourront être exécutives sans que l'on ait un engorgement de dossiers dans cette commission.

Nous avons donc beaucoup de détails sur les commissions à venir. Il faut d'abord qu'on ait le cap complet ; on l'a à peu près. Attendons quand même le texte de loi, car notre travail est quand même de l'appliquer et de mettre en œuvre une préparation assez avancée d'une réorganisation interne qui sera présentée au conseil d'administration d'octobre. Le vote du budget aura lieu en décembre. Ensuite, suivra un affinage de la réorganisation. La mise œuvre aura lieu début 2012.

C'est une conjoncture que je qualifie de positive. L'idée sera la modernisation. Nous aurons les moyens de nous moderniser.

Il y a juste quelques « drapeaux rouges sur des trucs qui nous ont un peu soulés dans le passé » : expertise interne versus expertise externe. Il faut que l'agence ait les moyens de préparer des dossiers et de les instruire. Il faut bien sûr qu'il y ait une expertise interne. La nuance entre expertise et évaluation est : instruire, traiter des dossiers de façon à ce que l'expertise externe puisse s'exercer sur des dossiers déjà complètement calibrés, avec des livrables de décisions présentées aux membres de la commission. Jusque-là, ce n'est pas un scoop ; il fallait cependant y arriver et surtout, il fallait pouvoir recruter, on aura une capacité de recrutement plus importante. On ne va pas inventer un métier d'expert interne, rassurez-vous. On va recruter des « super experts ». Il faudra donc un peu plus « de monde » et un peu plus de compétences, notamment dans les champs où l'on n'en pas et que l'on est obligé de traiter, comme la pharmaco-épidémiologie, la modélisation, etc. On aura à faire des choix. Ce n'est déjà pas mal qu'on nous donne ces moyens.

Il y a un rapprochement très fort avec l'assurance maladie « pas version payeur », mais « version données de santé » de façon à ce qu'il n'y ait pas de mélange avec les zones des autres agences qui seront à tracer.

Cela concerne le plan structurel. Encore une fois, on a pu arriver à ce stade parce qu'on a continué à travailler contre vents et marées. Il faut que l'on continue à travailler contre vents et marées tout le temps, car ce ne sont pas les réorganisations ni les changements législatifs qui font la légitimité d'un service public, mais ce qu'il sert au public. On va tâcher de s'en donner les moyens. J'avais l'habitude de dire de façon un peu schématique pendant les travaux que « la vente continue ». On a quand même un gros programme à suivre, je ne vais donc pas le polluer pendant la journée, les mois et les années à venir.

A ce propos, je voudrais mentionner deux autres points en introduction.

On a présenté deux schémas d'orientation en conseil d'administration hier et qui ont été présentés au conseil scientifique. On va vous les distribuer. Il ne s'agit pas d'une révolution, mais il s'agit quand même de schémas d'orientation assez importants sur deux sujets thématiques. La première thématique est un nouveau schéma d'orientation des ATU ; pour faire simple, c'est « de l'ATU de cohorte tout le temps » avec en plus des ATU nominatives et non pas l'inverse. Ceci a pour but de créer une nouvelle relation avec les firmes, avec les investigateurs et est destiné à donner plus d'équité et de lisibilité. « Comment peut-on rentrer dans une ATU de cohorte quand on n'est pas un hyperbranché ? Parce que l'on connaît un médecin, on connaît un pharmacien qui, lui, connaît le mode d'emploi ». Je ne parle pas de pression individuelle. On en est à 22 000 ATU en gestion interne de l'agence ; vous imaginez que ce n'est pas un système facile à gérer et qu'il n'est pas forcément équitable. Cela ne va pas se faire du jour au lendemain, mais c'est un schéma d'orientation. Il n'y aura pas de modifications législatives ou réglementaires ; c'est plus au niveau de la réglementation vis-à-vis des firmes pour qu'elles assument une partie de la responsabilité dans la mise à disposition des médicaments. L'objectif est d'augmenter la mise à disposition des médicaments de façon rapide, mais régulée avec un début et une fin. Cela va donc beaucoup impacter notre programme de travail d'ici la fin 2012.

Le deuxième changement annoncé a été présenté hier en conseil d'administration. Je l'avais annoncé, on s'est rencontré en groupe de travail. Beaucoup en ont discuté et pratiqué ici. Le ministre en a parlé. Il s'agit du programme de la révision de la relation bénéfice/risque des médicaments enregistrés avant 2005. Il s'agit d'un vaste programme. Il y a beaucoup d'hésitations. Comment commencer ? Sur quels critères ? La DEMEB et la direction générale ont donc travaillé, suite aux premières remarques qui ont été faites, pour dire qu'il faut qu'on donne un cadre méthodologique sur le choix. Cela se fait à partir d'une grille d'analyse avec des items automatiques, automatisables et automatisés qui permettent de donner un poids à la molécule ou à la classe et des items manuels sur lesquels vous serez sollicités (vous l'êtes déjà, vous le serez un peu plus) et qui donnent un poids en fonction d'une classe à risque ou de l'impact sur une population vulnérable. Les premiers travaux de simulation ont été faits. M. LECHAT pourra vous en dire un mot, car il est plus dans le sujet que moi. Ces travaux laissent penser que l'on doit raisonnablement « combler des mailles du filet ». Le but de cette révision n'est pas de « virer » tous les médicaments, mais

d'adapter leurs indications et leurs contre-indications si nécessaire. Si un médicament doit être remis en question, on aura derrière un arsenal d'autres programmes.

Outre votre programme de travail très chargé, vous allez être impactés par ce sujet puisque certains vont remonter rapidement. Beaucoup de médicaments sont dans des listes à revoir. Ici, le but n'est pas de faire des listes, mais d'avoir une méthodologie par rapport aux classes et aux firmes et ne pas résister uniquement à l'actualité du moment pour remettre en question ces médicaments. Pendant les travaux, la vente continue. Cela va être du travail et du travail supplémentaire. Nous aurons quelques moyens supplémentaires, mais « il ne faut pas rêver », cela n'arrive pas du jour au lendemain. On a donc toujours besoin de votre aide pour le soumettre à l'épreuve du réel. On va travailler sur une méthodologie. Il s'agit du choix de l'algorithme du programme de travail. Ensuite, il faudra qu'on adapte la méthode puisque certaines choses peuvent être faites plus ou moins vite. Vous verrez qu'il y aura des pondérations selon qu'il s'agit d'une AMM nationale, pas nationale, un médicament « avant que n'existe même l'AMM tout court ». On n'est donc pas obligé d'employer la même méthode pour traiter ces sujets, mais avec le même objectif : est-ce qu'il y a des bénéfices ? Est-ce qu'il y a des risques ? Que conseille-t-on d'en faire ?

Cette démarche n'est pas qu'une démarche coup-de-poing. C'est pourquoi elle est très importante à expérimenter et à planifier, puisqu'il s'agit d'une démarche continue jusqu'à réviser régulièrement le bénéfice/risque. Cela va aussi s'inscrire dans une pratique très régulière. Cela a bien été soutenu par le conseil scientifique, bien soutenu par le conseil d'administration. On va donc vous diffuser les deux petites notes faites pour ces instances de façon à ce que vous les intégrez, puisque cela va impacter votre travail en tant que commissions, en tant que groupes de travail, puisque les groupes de travail seront évidemment questionnés et sollicités notamment sur les critères manuels. On vous présentera déjà les critères automatiques tels quels, puisqu'ils existent.

Le troisième point concerne une nouvelle saisine sur la remise en question du bénéfice/risque des médicaments. Cela concerne Protelos. J'ai reçu une saisine du Ministère de la Santé et une saisine personnelle du vice-président de la commission d'AMM. On ne dit pas comment cela sera traité, mais « on a une saisine, on la traite » et donc, on va l'inscrire dans une révision adaptée au milieu d'autres médicaments d'ailleurs. Face à cette saisine, il faut réagir, nous nous devons de réagir et nous allons le rajouter à l'inscription de notre programme pour les semaines et mois à venir.

Je ne voulais pas être trop long. Je remercie le président et l'ensemble de la commission. Déjà, on va faire des travaux. Je crois qu'il y a, à l'ordre du jour, des travaux pratiques sur la révision de certains de ces programmes et de ces expérimentations avec la révision de bénéfice/risque de certains médicaments. On m'a chargé, et je le fais volontiers, de vous rappeler qu'il est très important que l'on sache qui sera là le 21 juillet. C'est une séance importante de la commission d'AMM. Vous savez, elle est continue jusqu'à la fin de l'année. Il ne faut pas qu'on oublie qu'il y a des dossiers à traiter, qu'on ne peut pas faire de commissions de 48 heures ou de 72 heures et qu'il y a donc du retard pris dans le traitement des dossiers ; retard qui peut avoir des conséquences sanitaires, de sécurité ou de bénéfice relativement importantes. Vous connaissez le planning jusqu'à la fin de l'année. Comme vous le voyez, il y a des réajustements de programme.

Les commissions doivent donc se tenir. Je pense qu'on aura ensemble en octobre un petit séminaire sur les commissions. J'espère qu'il n'y aura pas trop de textes réglementaires qui détaillent la photo des membres de chaque commission et qu'on laissera aux agences leur marge de relation avec les experts sur les valeurs que l'on connaît tous, sur lesquelles nous n'allons pas revenir et pour lesquelles l'AFSSAPS n'a pas à rougir. Cependant, cela mériterait peut-être une demi-journée de séminaire d'échange sur l'optimisation du travail des commissions, « commissions versus groupes de travail ». Nous aurons bien avancé en interne sur le sujet de la réorganisation générale. La relation avec les commissions sera l'un des éléments clés de notre réforme interne et de la réforme législative. Cependant, en ce qui concerne la réforme législative, ce n'est pas le rôle de la loi de rentrer dans le détail des tranches horaires ou des modalités de fonctionnement d'une commission en dehors de ce que l'on a déjà expérimenté ensemble.

Si le M. le Vice-président veut dire un petit mot sur la saisine qu'il m'a faite et qu'on la partage concernant le Protelos. Celle du ministre est publique.

**M. BERGMANN** : J'ai des choses à dire, mais sur un autre sujet que le Protelos. En ce qui concerne le Protelos, c'est très simple. Il y a eu plusieurs « papiers » sur les DRESS syndroms (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) dans la littérature française qui ont omis de parler du Protelos ou disent qu'il en donne très peu, alors qu'une enquête européenne en 2007 avait révélé 17 cas dont 2 mortels. J'ai perçu une discordance entre les données de pharmacovigilance et les publications. Comme nous étions tous dans l'agitation des commissions parlementaires, j'ai un peu fouillé. Je me suis aperçu que l'on n'arrivait pas vraiment à savoir ce qui se passait en termes de thromboses veineuses et de DRESS syndrom avec le Protelos. J'ai su qu'un *board* interne analysait les dossiers chez Servier. Tout cela m'a donné trop

d'interrogations entre ce qui semblait apparaître et ce qui pouvait être réel et m'a poussé à vous proposer que l'on fasse par exemple un croisement entre les consommations de ce médicament et les DRESS et thromboses veineuses enregistrés dans le PMSI pour avoir des données plus précises que celles de la banque de pharmacovigilance. Celle-ci en a finalement noté 17 sur la première année ; après l'année 2007, il n'y en a plus que 2 de plus, donc il y a « quelque chose qui ne va pas ». La meilleure façon de s'en sortir est donc de remonter un peu mieux à la source.

**M. MARININCHI** : La saisine du ministre est motivée par le nouvel avis de la commission de transparence. C'est un évènement nouveau. Cela nous permet de nous ressaisir de l'inscription, en plus de l'écoute de l'alerte que l'agence se doit de faire. Une alerte écrite du vice-président mérite aussi qu'on l'examine. Ensuite, nous verrons quelle méthode on prend. Il s'agit d'un sujet suffisamment important pour qu'on ne laisse pas passer quelque chose dans les mailles du filet.

**M. VITTECOQ** : On suit l'ordre du jour ou on a une ou deux questions. J'ai au moins envie de faire un commentaire. Je ne suis pas sûr qu'il faut qu'on soit très long parce qu'il est 9h30, donc normalement, on doit attaquer le point suivant. J'avais, au moins, l'envie de m'exprimer et en tout cas de redire aux collègues de la commission d'AMM ce que j'ai dit au conseil scientifique.

On est, à l'heure actuelle, dans une situation totalement paradoxale puisque cette agence qui était traînée dans la boue, qui devait disparaître tellement « elle avait été nulle », finalement, s'en sort et de surcroît plutôt favorablement avec des moyens supplémentaires. Je trouve que c'est une situation tellement hallucinante par rapport à ce qu'on a entendu.

**M. MARININCHI** : C'est bien, non ?

**M. VITTECOQ** : C'est très bien, bien entendu.

**M. MARININCHI** : On peut se réjouir de temps en temps.

**M. VITTECOQ** : Cela interpelle un peu. On était le nez sur le guidon pendant un moment et on a quand même un peu souffert, en interne et en externe. Je dis qu'on doit cette survie de l'agence à un acteur très important : vous. Si, si, c'est vous, Monsieur le Directeur. Soyons clairs. Il y avait besoin de remettre des choses en ordre à l'agence. Je me souviens très bien qu'on disait, il y a un an et demi : qu'est-ce qu'on va faire de la commission d'AMM ? Qu'est-ce qu'on va lui donner à manger ? Qu'est-ce qu'elle va devenir ? Il faudrait qu'on lui trouve quelque chose à lui faire faire. Aujourd'hui, c'est l'élément central des choses. Donc, cela prouve qu'il y a certainement eu des dérives dans la façon de gérer. Vous avez été un acteur fondamental pour remettre les choses à plat, à la fois votre vision, votre énergie et votre crédibilité font qu'à mon avis, l'agence survit. Elle survit aussi – c'est bien que vous l'ayez dit – grâce au travail des acteurs internes, qui ont continué à travailler pendant les travaux, et à tous les experts externes, en dépit des contraintes, même si cela persiste. Je n'ai pas l'impression qu'on en soit arrivé à la fin. Les quelques coupures de presse récentes commencent à faire « un peu trop », à mon avis. On a compris qu'il fallait faire avec, mais on souhaiterait que cela s'arrête quand même.

Un sujet m'interpelle et j'apprécie votre idée de séminaire à la rentrée sur « comment rentrer plus dans le concret » pour les commissions. Ce sujet est fondamental. Je trouve que l'articulation avec les groupes de travail est encore non résolue ; elle mérite d'être clarifiée. Il en est de même pour l'articulation avec l'Europe, puisqu'on a dit beaucoup de choses, mais maintenant on va passer à l'étape européenne et on va se rendre compte que les travaux pratiques sont plus difficiles que ce que l'on pensait. Je suis très content que les Assises et le ministre se soient engagés sur la notion de progrès thérapeutique ; cela me paraît fondamental. On a vu qu'on avait la porte ouverte sur un certain nombre de retraits. Je ne dis pas qu'on va pouvoir se laisser aller, mais cela est vraiment nouveau.

L'autre élément important concerne les extensions d'AMM. Il s'agit là d'un sujet difficile. Je ne suis pas sûr que les industriels aient forcément envie de voir des AMM étendues. Cependant, dans le champ qui m'intéresse, on a des travaux à faire : l'érythropoïétine dans l'hépatite C, l'interféron et la ribavirine dans la cirrhose ; il faut qu'on remette les pendules à l'heure. Il sera probablement difficile de le faire dans le concert européen, mais je crois que c'est ce qu'il faut qu'on fasse.

Aujourd'hui, avec les annonces faites par le ministre, il ne devrait pas y avoir beaucoup de surprises dans le projet de loi qui va en sortir. On aura les clés pour faire fonctionner l'agence, mais il va y avoir du travail.

**M. MARININCHI** : Oui, il va y avoir du boulot et le boulot est énorme. Cependant, il est bien enclenché. Je vous avais dit que les travaux internes étaient bien partis. Il y aura une première restitution demain à une troisième assemblée du personnel. Je vous donne mon opinion personnelle (ce n'est pas de « lèche », ce n'est pas mon style) : j'ai été impressionné par la capacité des gens, et ce, hors direction, hors management supérieur. Les gens ont beaucoup réfléchi, arrivent avec des idées et des propositions pour moderniser le système. On a parlé de moderniser la commission. On peut donc être très confiant. M. HEBERT a bien sûr

été un grand architecte et animateur de ce système. C'est un peu « base-sommet » comme d'habitude ; c'est piloté. De surcroît, il y a des livrables ; c'est-à-dire que cela passe en conseil d'administration en octobre et à partir de décembre, cela sera mis en opérationnel.

Je ne vous ai pas dit que les travaux budgétaires sont largement en cours. J'ai parlé de budget supplémentaire. Après, les budgets supplémentaires, « il faut les transpirer avec Bercy ». La parole du ministre et son écrit sur le fait qu'on ne sera plus financé par la taxe sont donc concrétisés.

Excusez-moi si de temps en temps, avec certains groupes, j'ai parfois été un peu sec, mais c'est aussi pour essayer de gagner du temps. Les fonctionnaires vont appliquer ce qui est inscrit dans la loi ; on ne va pas critiquer. On a suffisamment à faire pour se saisir de la loi pour en faire une opportunité pour mieux travailler et la loi ne doit pas rentrer dans trop de réglementations ultra précises jusqu'à la rendre impossible à appliquer. La balle sera donc dans notre camp ; on aura la liberté de mettre en œuvre la loi que l'ensemble de parlementaires et le gouvernement nous demandent d'appliquer, ce qui est notre travail en tant qu'opérateur public. On va faire l'interface.

Il est vrai que les relations avec les commissions est un des sujets très importants que l'on n'a pas traités. Il faut d'abord que l'on sache bien comment travailler en interne ; c'est notre travail et cela impacte votre travail. Une fois qu'on sera passé par cette phase, il est important qu'on dialogue, puisqu'honnêtement, il y a de nombreux scénarios et personne ne connaît la bonne solution. Donc, l'idée d'un séminaire ouvert sera importante.

**M. VITTECOQ :** Oui, M. DOUCET ? On commence à 40.

**M. DOUCET :** Je pense qu'il est important de consacrer du temps – ce que l'on avait demandé lors des dernières commissions – à cette discussion parce que l'on en apprend par moments plus par les médias qu'en interne.

Deux sujets me posent des problèmes et seront à articuler. Cela a déjà été souligné par M. VITTECOQ. Je comprends et j'adhère totalement à la notion de bénéfice thérapeutique ; encore faudra-t-il, vis-à-vis de l'Europe, que l'on arrive à faire passer cette idée. Si d'un côté, on bloque sur des produits – car en groupe de travail on voit des produits sur lesquels on est d'accord ou pas – uniquement sur un critère de bénéfice thérapeutique, à tous les coups, on ne sera pas suivi au niveau de l'Europe s'il n'y a pas de changement à ce niveau. Cette notion est importante, je suis tout à fait d'accord, mais on ne peut pas s'arrêter à une notion uniquement franco-française en se disant qu'on a bien fait notre travail. Pour le national, on peut bien évidemment le faire. Pour l'Europe, il va falloir faire passer l'information, mais à mon avis – j'espère que je suis pessimiste à tort – ce n'est peut-être pas gagné ; il y a du travail.

Le deuxième point est qu'on ne voit jamais apparaître de réflexion sur les dispositifs médicaux implantables.

**M. MARANINCHI :** Dans les commissions, il y en a.

**M. DOUCET :** Pas dans les commissions, mais dans les revues (APM et autres), puisque nous n'avons que cette information ; nous n'avons pas d'information de l'AFSSAPS, on n'a que ces informations des médias.

Là aussi, il y a certainement une difficulté d'évaluation. Je ne le vois pas en tant que médicament, bien entendu, mais par rapport au problème que cela peut poser sur le plan régional. On se retrouve avec une situation, qui va d'ailleurs être de plus en plus criante, de différence entre des médicaments certainement mieux évalués avec le bénéfice thérapeutique (c'est tout ce que l'on peut souhaiter), mais à l'inverse, des dispositifs médicaux, de DMI, sur lesquels les publications sont rares, sur lesquels la méthodologie d'évaluation pose de gros problèmes avec, d'une part, une utilité pas forcément démontrée et d'autre part, un coût souvent très important. S'il y a une réflexion, c'est très bien. Ce n'est pas mon domaine, mais c'est quelque chose qui me...

**M. MARANINCHI :** Je vais faire une remarque en réponse. L'Europe n'est pas statique. C'est aussi dynamique. En ce qui concerne les critères de jugement, il s'agit d'un travail qui prend du temps. Une prise de position ne doit pas être clochée, mais le bon sens est le même partout, que ce soit à l'Europe ou la FDA (*Food and Drugs Administration*). La discussion sur le bénéfice thérapeutique existe partout et concerne les critères de jugement de l'apport d'un nouveau médicament. Il y a des guidelines. Ensuite, il y a la réalité et la manière d'appréhender un produit. Il s'agit d'un art difficile, quoi qu'en disent les normatifs. Il y a un mouvement dans lequel il faut être présent en défendant une opinion qui n'est pas forcément réglementaire : l'opinion de bénéfice.

Dans l'Europe, tous les pays comptent de façon égale. Cependant, dans l'application des évaluations européennes certains « gros » pays peuvent peser au niveau de la commission. Je vous rappelle que la France et l'Allemagne représentent à peu près la moitié de la population de l'Europe ; ça ne fait que deux voix, certes. Dans l'utilisation des biens de santé dans leur territoire, les petits comme les grands pays ont

quand même des responsabilités. La responsabilité nouvelle de l'agence est qu'on doit se sentir responsable de l'utilisation. L'évaluation est toujours mondiale et contradictoire, mais on a une nouvelle responsabilité qui est l'utilisation.

Je vous ai parlé de produits et de métiers. Nous ne sommes pas l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; on peut donc citer les produits de santé, les dispositifs médicaux thérapeutiques et diagnostiques. Il y a donc des gammes de produits qu'il faut traiter de la même façon, même s'ils sont différents. Il s'agit de l'un des objets de la réorganisation interne. Dans le discours du ministre, cela est très fort, il y aura des dispositifs législatifs et réglementaires dédiés aux dispositifs médicaux. Ils sont sous notre responsabilité. Vous avez raison de mentionner que l'interface entre les produits de santé donnés aux personnes, parce qu'ils reçoivent les deux en même temps, si ce n'est les trois avec d'autres. Il faudra donc un peu plus de transversalité, ce qui est un des buts de notre réorganisation. Quand on parle de commission plénière bénéfique/risque, elle n'est peut-être pas réservée aux médicaments, elle est là pour traiter des sujets qui doivent émerger, mais pas forcément la comparaison de toutes les cannes anglaises qui est un vrai sujet, mais qui peut être traité par un groupe ad hoc.

**M. BERGMANN** : J'ai entendu des mots apaisants, mais quand même troublants. Je voudrais quand même revenir à une certaine logique.

Libération de la semaine dernière : « Interview du directeur général de l'AFSSAPS » : « Mais rien n'a changé », demande le journaliste, « les experts ne changent pas. Le président de la commission d'AMM est toujours en place ». Réponse : « C'est vrai. Après l'affaire du Médiateur, pas un membre des deux commissions ne m'a proposé de démissionner, ce qui est un peu surprenant. On verra par la suite, mais de mon point de vue, il y a trop de membres dans cette commission, qui plus est, ils restent en poste trop longtemps ».

Pouvez-vous nous expliquer cela ? Et derrière cela, nous expliquer...

**M. MARANINCHI** : M. le Vice-président ne fait que commenter la presse quotidienne.

**M. BERGMANN** : Non, je commente vos propres paroles.

**M. MARANINCHI** : M. le Vice-président ne fait que commenter mes paroles retraduites. Je me doutais que vous le feriez.

**M. BERGMANN** : J'avais prévenu. Verbatim, il y a quinze jours, j'avais dit que je voulais qu'on parle de cela.

**M. MARANINCHI** : Question de style. Jusqu'à présent, je me refuse à faire des commentaires personnels sur les rapports, sur les interviews, sur les fuites. Je voudrais d'abord donner une tendance générale. Effectivement, j'ai fait beaucoup de presse et j'ai été obligé d'occuper la presse pour ne pas qu'elle soit occupée par un vide destructeur, mais commence calmement à parler des médicaments, de la relation bénéfique/risque, de ce que fait l'AFSSAPS, de ce que fait la commission.

En ce qui concerne ce propos, je m'en suis expliqué en début de séance. Si vous désirez faire de la dissection talmudique, allons-y. Je l'ai dit en début de séance : j'ai été agréablement surpris par la réactivité des experts. Je vous ai manifesté ma confiance et mes remerciements et je continue de le faire. Pas un seul expert n'a démissionné ni n'a failli dans son travail (je ne parle pas de ses propos ou de ses comportements). Nous avons travaillé, vous avez accepté d'être filmés. C'était rude, surtout dans ce contexte. On l'a expérimenté et on l'a fait ensemble. Les propos ont été libres. Maintenant, moi, je ne travaille pas sur les ragots et je vous signale qu'ils sont nombreux. Certains me concernent. Je travaille pour rétablir la confiance et l'honneur de l'agence. Publiquement, devant la caméra, je remercie le travail des experts et je constate que pas un seul n'a démissionné malgré toutes les attaques publiques, collectives, voire individuelles qui ont été portées. Point. On passe au paragraphe suivant.

**M. BERGMANN** : Non, non, non.

**M. MARANINCHI** : M. le Vice-président, j'assume aussi des responsabilités. Je ne vais pas faire de la dissection de propos rapportés. Vous savez très bien qu'on ne corrige pas les interviews. Je m'en explique devant vous. C'est ma parole. Si vous contestez la foi de ma parole, c'est votre droit. Point final. Je pense que la commission et notre dignité collective ont autre chose à faire que de la dissection des propos de telle ou telle personne. Si vous avez pu remarquer une fois où j'ai dit nommément du mal d'une personne, vous me le dites. Ce n'est pas mon style, je ne fais jamais cela. Je soutiens la collectivité présente ici pour son travail et je la remercie. Je siège autant que faire se peut à chaque commission par intérêt et par respect. J'essaie, dans la juste limite de mes responsabilités, de donner le respect mérité aux travaux de cette commission et je constate que cela a beaucoup contribué à rétablir la confiance. Donc, je remercie les experts.

Après, est-ce que je suis amoureux de tous les experts ? Est-ce que j'ai des préférences ou non ? Rien. Je suis neutre et je vous invite bien sûr à refaire un travail sur les commissions parce que le travail dans les commissions est compliqué. On aura à y réfléchir ensemble dans le futur. Il s'agit de périodes de transition, donc je comprends. Je ne fais pas de commentaire sur tout ce qui traîne dans le Canard Enchaîné, dans la presse « crado », dans les blogs, me concernant ou vous concernant. Je me bats pour défendre l'agence et défendre la beauté de notre travail.

Je comprends qu'il y ait des souffrances personnelles. Maintenant, les propos de chaque personne sont individuels. J'assume mes propos institutionnels. On vous en prête parfois plus que mérité. Certaines personnes, ici, sont témoins et peuvent vérifier par les faits. Je suis aussi allé dans des auditions publiques, j'ai défendu les personnes qui étaient attaquées, puisqu'elles étaient attaquées nommément. Point final, s'il vous plaît. Je ne vais pas faire de démenti dans Libération puisque les démentis qu'il faudrait faire dans la presse seraient au nombre de 40 par jour et ce serait inefficace.

Voilà. Le diable est dans les détails. Vous n'étiez pas cité d'ailleurs parmi ces personnes.

**M. BERGMANN :** Je n'étais pas cité. Je ne le prends d'ailleurs pas pour moi.

**M. MARANINCHI :** Vous m'avez fait une saisine écrite concernant Protelos. Je l'ai transmise immédiatement en début de commission pour ne pas que ce soit...

**M. BERGMANN :** Cela n'a rien à voir. Aujourd'hui, vous écrivez que l'on est trop nombreux depuis trop longtemps. Non seulement, vous l'avez écrit, mais vous l'avez dit plusieurs fois aux Assises dans les mêmes groupes que moi. Donc, ce n'est pas un journal...

**M. MARANINCHI :** Mais cela n'est pas un scoop.

**M. BERGMANN :** D'accord.

**M. MARANINCHI :** C'est consensuel.

**M. BERGMANN :** Entre vous qui arrivez et nous qui sommes sur le départ, qu'il y ait une divergence...

**M. MARANINCHI :** Pourquoi sur le départ ?

**M. BERGMANN :** Parce qu'on est là depuis trop longtemps et qu'on est trop nombreux, donc on est sur le départ.

**M. MARANINCHI :** Pas tout le monde.

**M. BERGMANN :** Mais si, on est tous là depuis des siècles.

**M. MARANINCHI :** Cela est votre propre opinion.

**M. BERGMANN :** On est tous... Qui est là depuis moins de six ans ? Donc voilà, vous serez trois pour la prochaine commission.

**M. MARANINCHI :** M. BERGMANN, vous êtes vice-président, vous avez des responsabilités. Vous n'êtes pas là pour faire de l'agitation. Vous n'êtes pas à la CME. On travaille.

**M. BERGMANN :** Je ne suis pas là pour faire de l'agitation. Je suis là pour répondre aux interrogations, aux inquiétudes de mes collègues. On est encore là. On va avoir beaucoup de mal à travailler sereinement lorsqu'on sait qu'on est trop nombreux, qu'on est là depuis trop longtemps et qu'on aurait dû démissionner. Personne ne croit à la version « Oh qu'ils sont beaux, forts et courageux d'avoir tenu malgré les sarcasmes ». Quand vous dites qu'on aurait dû démissionner, le lecteur moyen, celui qui comprend cela, il ne fait pas l'analyse que vous avez faite.

**M. MARANINCHI :** Est-ce que c'est une attaque personnelle, M. le Vice-président ?

**M. BERGMANN :** Non.

**M. MARANINCHI :** Donc, on peut arrêter là.

**M. BERGMANN :** Non, je pense que vous faites un bon choix stratégique. Il faut changer, on est d'accord pour ces réformes, on va même y participer. Humainement, c'est dur pour nous, ces mots sont durs pour nous.

**M. MARANINCHI :** C'est extrêmement agréable pour moi ?

**M. BERGMANN :** On va les assumer, on va continuer à travailler. J'ai lu 800 pages ce week-end. On va faire le groupe de travail. Je pense qu'on ne pouvait pas se passer de... Après tout, on est pourri, on est nul, on peut aussi être « couillon », donc c'est le « couillon » qui parle au nom de certains de mes collègues, probablement la majorité d'entre eux, pour dire qu'on ne comprend pas l'analyse que vous faites ou que



certain font de la responsabilité des experts dans l'affaire Médiateur. On aimerait bien qu'un jour, quelqu'un nous dise où nous avons fauté. Quelle a été notre faute ?

**M. MARANINCHI** : M. BERGMANN, ai-je dit, un jour, un mot sur l'affaire Médiateur ?

**M. BERGMANN** : Non, mais si on est trop nombreux depuis trop longtemps et qu'on aurait dû démissionner, qu'est-ce qu'on a fait de mal, nous, membres de la commission d'AMM, dans l'affaire Médiateur ? On aimerait bien savoir parce qu'il est assez normal...

**M. MARANINCHI** : A qui posez-vous cette question ?

**M. BERGMANN** : A tout le monde. J'aimerais bien qu'on me dise, plutôt que je me fasse ridiculiser par mes collègues, ma concierge et ma boulangère depuis des mois et des mois.

**M. VITTECOQ** : M. BERGMANN.

**M. MARANINCHI** : Détendez-vous, cela fait du bien.

**M. BERGMANN** : Je vous le dis dans mon style : malheureusement, je parle au nom du sentiment de beaucoup d'entre nous. Je l'ai dit, c'est dans le verbatim.

**M. MARANINCHI** : On continue à travailler.

**M. BERGMANN** : On continue à travailler. Je ne suis pas celui qui travaille le moins. Je suis ravi d'être là.

**M. MARANINCHI** : Et vous êtes donneur d'alerte, donc...

**M. BERGMANN** : Et je ne donnerai pas ma démission.

**M. GAUZIT** : M. BERGMANN, je suis d'accord avec vous. Le GTA (Groupe de Travail Anti-infectieux) est complètement sur la même ligne que vous. On en a discuté plusieurs fois entre nous et on continue à en discuter.

**M. MARANINCHI** : Puisque vous vous adressez à moi, je m'adresse à vous aussi. J'ai du travail à faire comme vous et avec vous. J'ai pris l'attitude, depuis le début, de ne pas parler du passé et de parler de ce qu'on faisait maintenant, parce qu'il fallait ouvrir sur le futur. Cette attitude peut être critiquable, mais c'est comme cela, c'était dans le cadre de mes responsabilités. Je suis venu dans un contexte pour le futur. J'ai essayé de tenir le futur et je tiens le futur avec des gens qui étaient en place. Je ne fais aucun commentaire sur le passé ni sur le Médiateur ou sur tout autre sujet. J'ai essayé de tirer des leçons du passé. Quand une alerte est donnée, je la prends en considération. J'ai essayé de rétablir la confiance vis-à-vis de l'institution et vis-à-vis de ses experts.

Puisqu'on est entre nous, je vous signale qu'il y a des fuites dans la commission, certaines informations sortent dans la presse avant même que la commission ne soit finie. On dit que cela se passe très mal à l'agence. Or, cela ne se passe pas mal à l'agence ; vous prenez des décisions, elles sont suivies d'effets. Encore une fois, je vous en remercie.

On continue. On aura l'occasion de discuter avec les groupes de travail du respect de l'expert. Je vous signale qu'il s'agit d'un sujet important des Assises. Il ne s'agit pas uniquement de la problématique de Dominique MARANINCHI.

**M. GAUZIT** : Cela n'est pas dirigé contre vous. On a un problème avec le système.

**M. MARANINCHI** : On est des adultes et on est là pour changer le système. On va le changer avec la pratique. Je ne suis que fonctionnaire, j'essaie d'assumer mes responsabilités en donnant le respect à chacun pour le travail qu'il fait dans des contextes difficiles. Notre force est notre travail et nos réalisations. Nos réalisations commencent à bien être comprises et reconnues. Ce qu'on fait ici impacte toutes les agences : les commissions publiques et filmées, les débats contradictoires parfois « à côté de la plaque ». Cependant, il ne faut pas que cela nous empêche de travailler, c'est une démocratie normale. Il faut qu'on se concentre sur nos sujets principaux. Je vous invite à ce que nous réfléchissions ensemble à de meilleures manières de travailler dans le cadre des commissions.

Je vous l'ai dit le premier jour, je vous le redis ici : je ne supporte pas la remise en question de l'expertise et c'est pour cela que je veux que l'expertise se tienne bien. Certes, il y a un moment dans le débat où on peut commenter Libération, cependant je ne commente pas le Figaro et certains journalistes. J'essaie de faire avec et j'essaie de prendre la parole pour établir la confiance et l'équilibre de chacun.

Je crois qu'il y a une dernière question, après il faudra passer à la suite. Je m'intéresse aussi au contenu.

**M. LIARD** : C'est un petit commentaire parce que je ne voudrais pas qu'il reste dans le verbatim uniquement ce qu'a dit M. BERGMANN. Je suis d'accord avec un certain nombre de ses propos, mais pas

complètement sur ce qu'il a dit sur l'affaire du Médiateur, parce qu'on nous a expliqué ce que la collectivité nous reprochait. Il est toujours facile de refaire l'histoire après coup ; on a de multiples exemples de cela. Je crois que collectivement, la discussion d'aujourd'hui nous permet de dire que nous avons aussi compris ce qu'on nous reprochait. Nous avons analysé ensemble, collectivement, un certain nombre de faits et des conséquences ont été tirées à travers des expressions qui se sont tenues ici et aux Assises du Médicament. Nous avons aussi tiré collectivement les leçons du Médiateur ; c'est pour cela qu'il y a des réformes auxquelles vous avez dit que vous souscriviez. Je ne voudrais pas qu'il reste dans cette idée uniquement le fait que nous n'avons pas tiré des leçons du Médiateur ; ce qui serait faux.

**M. VITTECOQ** : On passe à la suite de l'ordre du jour.

- **Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de nitrofurantoïne**

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je voudrais juste faire le point sur les conflits d'intérêts qui ont été mis sur table. On a prévenu les experts concernés par mail. Je me permettrai de les rappeler le cas échéant en séance. Pour le premier dossier, M. BLOUR est absent.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Nous allons présenter aux membres de la commission d'AMM l'issue de la réévaluation du bénéfice par le groupe de travail anti-infectieux présidé par M. COHEN et par le comité technique de pharmacovigilance et la commission nationale de pharmacovigilance dont M. RICHE était le rapporteur.

La nitrofurantoïne concerne trois spécialités et deux laboratoires. Il s'agit d'AMM nationales octroyées il y a plus de 20 ans avec des indications chez la femme uniquement dans le traitement curatif des infections urinaires et chez l'enfant à partir de 6 ans en traitement prophylactique d'infections urinaires. Pour la Microdoïne, l'indication pédiatrique n'a pas été revendiquée.

Il est également important de noter, puisque cela a un impact sur notre communication, qu'il y a des recommandations de bonnes pratiques faites en 2007 sur l'infection urinaire haute et basse de l'enfant et de 2008, pour l'adulte, concernant le traitement curatif, mais également prophylactique. Il va donc y avoir une mise au point sur les infections urinaires basses en cours d'élaboration suite à la réévaluation du bénéfice/risque des produits à base de nitrofurantoïne.

Il y a également des ATU nominatives pour la solution buvable (spécialité anglaise) et il existe des préparations hospitalières.

La présentation va s'articuler autour de trois points. M. COHEN va présenter l'intérêt thérapeutique actuel, (plutôt que les dossiers cliniques originaux pour ces AMM qui datent de plus de 20 ans) ; cet intérêt est à placer dans le contexte épidémiologique avec l'émergence des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE). M. RICHE nous présentera l'analyse de risque. Nous terminerons sur les propositions de révision à la commission d'AMM.

**M. COHEN** : On va parler du rapport bénéfice/risque. Je vais parler de la partie bénéfice.

Si ce dossier avait été présenté, il y a dix ans, en termes de tolérance, la nitrofurantoïne n'aurait pas survécu. Aujourd'hui, nous vous dirons pourquoi nous pensons qu'elle doit se maintenir dans l'arsenal thérapeutique, essentiellement à cause de l'émergence des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu, voire de mécanismes de résistance encore plus importants, encore plus gênants. *Escherichia coli* est le premier agent des infections urinaires. Elle donne des pyélonéphrites, des cystites et autres.

Globalement, qu'est-ce qui augmente le risque d'infection à *Escherichia coli* bêta-lactamase à spectre étendu ? Avoir reçu des antibiotiques, et particulièrement deux familles d'antibiotiques : les céphalosporines et les quinolones. Or, qu'avons-nous pour traiter nos infections urinaires ? En premier, les céphalosporines et les quinolones. Donc, on crée le mécanisme de résistance, on le génère.

Dans ces infections urinaires, il y a, d'une part, les pyélonéphrites. On n'en parle pas parce que ce n'est pas le sujet de la nitrofurantoïne : il faut des antibiotiques plus actifs que cela et aujourd'hui, les penems sont les traitements de référence. Or, les penems ne s'administrent que par voie intraveineuse ; cela va être compliqué pour traiter des infections urinaires basses. Ensuite, les penems favorisent l'émergence de l'autre mécanisme de résistance qui existe déjà dans de nombreux pays : les souches sécrétrices de carbapénémase. Plus on utilise les penems, plus on aura de souches définitivement intraitables. Il n'y a donc pas intérêt à utiliser ces penems pour traiter des infections urinaires basses parce que l'impact écologique, en dehors de la forme d'administration, va être considérable. On a donc besoin de la nitrofurantoïne.

On arrive globalement à trois indications :

- La cystite de la jeune femme ;
- La cystite compliquée, celle qui survient chez quelqu'un qui a déjà une uropathie ;
- La femme enceinte parce que le nombre de molécules est limité et toute infection urinaire chez la femme enceinte risque d'augmenter le risque d'accouchement prématuré, de fausse couche et autre.

Une fois que l'on a dit cela, les molécules dont on dispose pour traiter ces souches sont modestes :

- La fosfomycine qui est « indemne » d'effets indésirables graves. Cependant les seuls schémas thérapeutiques existants sont des schémas courts adaptés uniquement au traitement des cystites et non pour le traitement des cystites compliquées ni pour le traitement des femmes enceintes sur plusieurs jours. Cette molécule est mise en avant dans les recommandations en France.
- Ensuite, tous les autres antibiotiques que nous avons ont des taux de résistance extrêmement élevés.
- Reste enfin la nitrofurantoïne.

Notre première remarque est donc de dire que compte tenu du profil de tolérance qui va nous être décrit... Je rappelle que ce profil de tolérance, c'est pour la prophylaxie, après deux mois de la prophylaxie. Donc, si on prescrit de la nitrofurantoïne dans les cystites, il faut que cela soit sur antibiogramme ; ce qui n'est pas la règle puisqu'aujourd'hui, les recommandations dans le monde sont : suspicion de cystite, bandelettes urinaires et traitement sans ECBU (Examen CytoBactériologique des Urines).

En ce qui concerne la deuxième indication, les cystites compliquées, l'ECBU est recommandé systématiquement, mais souvent on commence le traitement avant le résultat. Là, nous sommes dans une situation où la nitrofurantoïne peut avoir un intérêt, mais là encore, un ECBU est demandé et on peut adapter la situation.

En ce qui concerne la troisième situation, la femme enceinte, là encore, l'ECBU est recommandé et donc, on peut adapter le traitement à cet antibiotique. Il reste le problème des formes qu'il faut traiter plus rapidement avant le résultat de l'ECBU.

On arrive donc à des situations où l'on a besoin de ce produit essentiellement sur des documentations bactériologiques ; c'est le sens des modifications d'AMM parce qu'on risque de se retrouver dans des impasses thérapeutiques ou à utiliser des molécules qu'on ne voudrait pas utiliser pour cela.

La dernière situation que je n'ai pas abordée est la prophylaxie des infections urinaires où les effets indésirables sont bien décrits, bien caractérisés. Heureusement, les indications de la prophylaxie des infections urinaires se sont réduites de façon importante ces dernières années parce que l'on a montré que cela ne servait pas à grand-chose étant donné que le nombre de patients à traiter était relativement modeste.

On n'a donc pas de problème pour ne plus avoir de prophylaxie vis-à-vis de ces molécules ; sachant les prophylaxies que nous avons à proposer, les alternatives à la nitrofurantoïne, sont loin d'avoir des profils de tolérance rassurants. Lorsque l'on s'est tourné vers vous, M. RICHE, on se demandait quel était le risque de prescrire au long cours du co-trimoxazole. L'évaluation du risque par rapport au bénéfice devient extrêmement délicate : on sait ce que l'on va supprimer. Il n'est pas évident de définir ce qui reste pour les rares cas à traiter, puisque la première alternative de l'antibioprophylaxie est « pas d'antibioprophylaxie » ; on sait à peu près où l'on va.

Le groupe a fait remarquer qu'on aimerait bien avoir sur le marché, en France, du Trimethoprime dont pourraient bénéficier les patients et qui a beaucoup moins d'effets indésirables que le co-trimoxazole. C'est l'esprit dans lequel nous avons proposé ces modifications d'AMM.

**M. RICHE** : Il s'agit d'un produit commercialisé depuis très longtemps dans plusieurs pays. Ce produit est observé depuis longtemps. Le centre de Brest avait présenté une enquête en 2005 qui avait révélé un mésusage à 70 % (mais c'est comparé à l'AMM et ne tient pas compte des recommandations), une iatrogénie connue et des effets indésirables bien identifiés, essentiellement graves au niveau pulmonaire et hépatique.

Deux nouvelles observations ont eu lieu fin 2009 et début 2010, une dans chaque pathologie. En juillet 2010, on a observé une hépatite extrêmement grave chez une jeune femme de 18 ans avec transplantation. Cela a motivé la reprise de l'enquête.

L'enquête 2010 s'est focalisée en particulier sur ces effets indésirables hépatiques et pulmonaires. La méthodologie était conventionnelle : une description des effets, une évaluation de la gravité. Cependant, il y a une petite nouveauté : nous nous sommes intéressés à présenter les effets indésirables, non pas par rapport à un cumul d'utilisations, mais en le profilant par rapport à l'utilisation. On a bénéficié d'une étude d'utilisation du laboratoire qui n'était pas parfaite, puisqu'on verra qu'elle a des « trous » ; en particulier, elle ne s'intéresse pas aux phénomènes itératifs. On va donc avoir quelques difficultés dans certains domaines.

La diapositive vous donne un dénombrement très rapide : 578 observations. Vous avez le détail des observations tous azimuts et ensuite, le détail des observations hépatiques et pulmonaires avec les différents types, ainsi que les atteintes mixtes.

Nous avons donc mis ces observations hépatiques et pulmonaires en profil par rapport à l'utilisation. Nous avons d'abord une utilisation longue durée supérieure à un mois. Cela ne tient pas compte, par exemple, des traitements « trois semaines par mois répétées » ; ils sont passés dans les traitements inférieurs à un mois ; on ne pouvait pas les voir. Nous avons ensuite les utilisations supérieures à 4 mois et enfin, les utilisations inférieures à 1 mois qui comportent les vraies utilisations inférieures à 1 mois et vraisemblablement les traitements itératifs (une semaine par mois pendant 10 ans par exemple).

Lorsqu'on l'utilise durant moins d'un mois, on relève 52 cas bien identifiés. La population exposée est de 230 000 patients par an, ce qui fait une fréquence apparente estimée de 1/24 800, ce qui est donc rare.

Il y a sûrement une sous-notification importante puisque le laboratoire reconnaît que, pour ces événements, il y a apparemment une sous-notification qui peut atteindre 90 % et on est sur une population extrapolée qui peut aller jusqu'à 2 500 cas graves et non graves.

Cela devient intéressant lorsque l'on commence à avoir des expositions longues. Lorsque l'on examine et que l'on met en parallèle les effets indésirables avec une exposition supérieure à 1 mois, on a 25 000 patients, on a une fréquence apparente estimée de 1/8 000. Si on applique cette probabilité de sous-notification, on atteint des fréquences potentiellement importantes.

En ce qui concerne l'utilisation supérieure à 4 mois, on va avoir la même chose. On a 16 cas, 2,9 cas par an, mais une population faible (1 500 à 2 500 par an). Vous voyez que la fourchette basse est de 1/700. On peut douter d'une extrapolation à 90 % puisqu'on est dans des phénomènes graves, mais si on était dans des phénomènes graves et non graves, on atteint une fréquence de 1/70.

Cette diapositive vous montre cette possibilité de sous-notification et son importance avec une fourchette qui va de 1/70 (à laquelle je ne crois pas trop dans le grave) à 1/700.

Un aspect important est la méconnaissance de la symptomatologie. Il y a un retard extrêmement important du diagnostic. 33 % des atteintes pulmonaires ne sont pas détectées. Il en est de même en hépatologie. Il y a une sorte de non-diagnostic avec une sorte de chronicité des événements.

Nous nous sommes penchés sur le cas des enfants et nous avons eu beaucoup de mal puisque l'enquête de prescription était très vague. On a entre 8 000 et 24 000 prescriptions, donc une incertitude importante. Cependant le spectre des effets indésirables est identique avec une gravité potentiellement identique.

Vous savez que j'aime regarder ce qui se passe à l'international. On a donc regardé à l'international ; on a des données identiques. Le foie et les poumons ressortent également. La France est un contributeur important ; c'est-à-dire qu'à l'international, ils sont apparemment, comme nous, peut-être plus, assez indifférents à ces effets indésirables et ne les voient pas parce qu'ils n'ont pas de cas rapportés et qu'ils n'ont pas la possibilité d'avoir le dénominateur spécifique de l'étude française. Ils n'ont donc pas ce rapport à la population exposée.

En conclusion, vous voyez que ce qu'on observe en France confirme ce qui était connu, confirme la littérature, confirme l'international. Il s'agit d'une symptomatologie aiguë, une symptomatologie chronique généralement en relation avec la durée du traitement. Il y a un risque particulièrement important dans le cas d'une exposition supérieure à 4 mois ; on est dans le fréquent, voire très fréquent, avec une population un peu particulière qui est souvent une population âgée. En ce qui concerne l'utilisation inférieure à 1 mois, le risque est de fréquence rare.

La symptomatologie est imprévisible. A court ou long terme, la détection n'est pas très bonne. Il se pose donc le problème du bénéfice que M. COHEN vous a expliqué.

Nous avons fait appel à deux experts. M. BLOUR nous a bien détaillé les atteintes hépatiques qui sont des atteintes hépatiques notamment chroniques (cirroses hépatiques), des atteintes hépatiques de type aigu, cytolytiques. Il s'agit de l'un des derniers médicaments cirrhogènes ; ce qui est un problème important. L'atteinte hépatique est donc bien caractérisée.

Les atteintes pulmonaires sont chroniques, sont graves et peuvent aller jusqu'à la fibrose pulmonaire par le fait que ce n'est pas arrêté. Je vous rappelle que 33 % des atteintes pulmonaires ne sont pas diagnostiquées. Il faut parfois attendre deux ans avant que le diagnostic soit fait.

Le problème de l'âge est que les cas sont deux fois plus nombreux chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Il y a un vrai problème d'utilisation chez les personnes âgées, lié à la clairance à la créatinine et à l'élimination urinaire du produit, avec vraisemblablement, chez la personne âgée, un rôle potentialisant de cette insuffisance rénale sur l'apparition de la pathologie iatrogène. On n'observe rien de particulier chez l'enfant, puisque l'étude concernait peu d'enfants.

La diapositive suivante rappelle les incidences telles qu'elles ont été mises en évidence de façon brute, apparente par rapport à ce profil d'utilisation. Je vous rappelle justement cette sous-notification qui fait qu'il faut potentiellement tout multiplier par 10.

Je passe la parole au président de la commission nationale, car ce sujet est passé en commission nationale. Notre président va vous en donner rapidement les résultats.

**M. CARON :** M. RICHE a tenu à ce que je vous présente les propositions de la commission nationale de pharmacovigilance ; il aurait bien sûr pu le faire tout aussi bien que moi. Cela me donnera l'occasion de le remercier et de remercier le CRPV (Centre Régional de PharmacoVigilance) de Brest pour avoir accompagné ce dossier depuis 2005 et en avoir tiré la synthèse pour que la commission nationale de pharmacovigilance se prononce.

Quelles sont les propositions de la commission nationale de pharmacovigilance ?

La première proposition est de supprimer les indications en prophylaxie du produit. La deuxième proposition enfonce un peu le clou et vise à introduire une contre-indication en traitement prolongé, qu'il soit continu ou intermittent. La troisième proposition est la mise à jour des paragraphes « mise en garde », « précautions d'emploi » et « effets indésirables » du résumé des caractéristiques du produit. Je reviendrai sur cette mise à jour pour quelques commentaires ou corrections ultérieurement.

Par ailleurs, après la mise en place des mesures et des nouvelles recommandations, la commission nationale a préconisé, d'une part, la réalisation d'un bilan annuel des effets indésirables hépatiques et pulmonaires survenant en France et d'autre part, la réalisation régulière d'études de prescription visant à suivre l'évolution des pratiques d'utilisation de la nitrofurantoïne qui sont extrêmement diverses, comme vous le savez.

Enfin, la commission nationale de pharmacovigilance a émis le souhait que la mise en place du plan d'action et de communication concernant ce produit lui soit communiquée et puisse être effectivement amendée ou améliorée par ses commentaires.

Voilà les différentes propositions que vous soumet la commission nationale de pharmacovigilance.

**M. VITTECOQ :** Merci, M. CARON. Oui, M. COHEN ?

**M. COHEN :** Je voudrais juste rajouter deux points dans la discussion. Le premier point est que vous avez identifié un risque pour les utilisations de moins de 1 mois ; sachant qu'on ne sait pas ce que cela donne pour la durée habituelle de traitement de 5 à 7 jours. Cependant, comme un des mécanismes invoqués est immuno-allergique et comme « ces trucs sont successifs », de fait, il n'y a pas grand-chose.

**M. RICHE :** On en reparlera. En plus, on est dans le rare.

**M. COHEN :** Je voudrais souligner un deuxième point. Il y a eu de récentes recommandations européennes et américaines par les CDC (Centers for Disease Control) et par l'équivalent européen (qui n'est pas l'EMA) qui préconisent la nitrofurantoïne en première intention dans les cystites. Ces recommandations datent de janvier 2011. Si l'on n'arrive pas à faire porter notre parole sur le plan international, il y aura un vrai contraste entre des recommandations actualisées de 2011 en Europe avec des autorités qui sont reconnues en termes d'antibiothérapie et la parole de l'agence française... Je ne sais plus comment...

**M. MARANINCHI :** Agence française du médicament et des produits de santé.

**M. COHEN :** Du médicament et des produits de santé, il faut que je m'habitue. Quand on a une position différente des autres et parfaitement justifiée, si l'on n'arrive pas à la faire remonter dans les discussions, on perd une grande partie de notre impact sur la communication non seulement nationale, mais aussi internationale. Il faut « mettre en face » des chiffres, donner des chiffres suffisamment valides pour que cela aboutisse à quelque chose.

**M. VITTECOQ :** Pour clarifier ce point, M. LECHAT. Il s'agit donc d'une modification et non d'un retrait d'AMM. Par rapport à l'Europe, quelle est la « manip » qui est faite ?

**M. LECHAT :** Il y a une information et on verra si cela se transforme en un article. Il faut qu'on voie précisément quels sont les pays européens dans lesquels ce produit a l'AMM.

De toute façon, il y aura une information au plan européen parce que la nitrofurantoïne n'est pas uniquement utilisée en France mais dans les autres pays d'Europe.

**M. COHEN :** Il est partout en première ligne.

**M. LECHAT :** Donc, il s'agit d'un débat européen.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Cela dit, s'il est vrai que l'on a des changements dans les indications, il faut souligner que l'indication en préventif chez l'adulte ne faisait pas partie de l'AMM, elle faisait partie des recommandations. En pratique, la révision de l'AMM est assez limitée, puisque c'est finalement pour l'enfant que l'indication était en préventif et est à présent en curatif, mais pour l'adulte, on procède à une restriction de l'utilisation en curatif. Donc, on était plus ouvert par le biais des recommandations parce que le dossier soumis pour l'AMM n'était pas suffisant pour une indication formelle. Cependant, entre 2001, la soumission du dossier, et 2008, les recommandations, l'expérience clinique (la situation de besoin) a évolué ; ce qui justifiait des recommandations. Il est vrai que l'on va probablement être interpellé sur notre analyse du risque au regard des recommandations récentes. Cela sera dans notre communication.

**M. LECHAT :** En ce qui concerne l'Europe, il faudra qu'on prévienne l'EMA (European Medicines Agency)..

**M. COHEN :** En ce qui concerne la suppression de la prophylaxie, il est clair qu'il n'y a même pas de discussion autour de ce sujet. Le problème est le traitement d'une cystite sans ECBU. De mémoire, nous devons avoir 5 millions de cystites par an, dont 10 % de cystites compliquées. On change complètement le paradigme. La recommandation européenne et du CDC est de traiter sans ECBU avec la nitrofurantoïne et seulement la nitrofurantoïne. Or, nous préconisons de ne pas traiter sans ECBU, ce qui revient à dire de ne pas traiter les cystites. Cela change la donne. Même si l'indication reste « cystite après ECBU » dans nos indications, cela n'est pas fait en pratique. Il faut donc rediscuter de cela et pas uniquement de la prophylaxie.

**M. LECHAT :** On est complètement d'accord. On a cependant l'obligation d'informer l'Europe.

**M. BAUMELOU :** J'aimerais que M. RICHE et M. COHEN nous réexpliquent les éléments sur lesquels ils considèrent que le traitement de 5 jours par la nitrofurantoïne a un bénéfice/risque justifiant la pratique d'un ECBU, surtout dans le contexte de votre présentation initiale, puisque vous dites que le rapport bénéfice/risque était mauvais il y a dix ans et qu'il est maintenant bon du fait de l'émergence de souches résistantes d'*Escherichia coli*. Ensuite, vous nous dites qu'il faut présenter à l'Europe un dossier préconisant l'ECBU ; ce qui va complètement faire disparaître le traitement initial de la cystite si on suit les recommandations. Finalement, cela repose sur l'argument de M. RICHE. Or, je n'ai entendu aucun argument en termes de toxicité grave sur les traitements de 5 jours.

**M. COHEN :** Vous avez tout à fait raison. Vous avez touché le nœud du problème. Cela a fait l'objet de discussions sans fin au niveau des groupes de travail.

Il faut garder en tête que la cystite aiguë de la femme jeune ou un peu plus âgée est une pathologie bénigne, pour laquelle on améliore essentiellement le confort. On n'est pas dans la cystite compliquée.

Il y a des alternatives thérapeutiques. En particulier, en France, nous avons la phosphomycine en dose unique, sachant que la différence entre la position américaine/européenne et la nôtre est qu'on va perdre, avec un traitement court, environ 10 % d'efficacité. On sait que le traitement court est un peu moins efficace que le traitement de 5 à 7 jours, mais il est efficace et c'est une pathologie bénigne. Il y a donc une alternative.

Le mécanisme invoqué est un mécanisme immuno-allergique. Or, on fait rarement une seule cystite dans sa vie ; on en fait 3, 4, 5, 6. Si c'est un mécanisme immuno-allergique, on est quand même embêté par cela. Je vous laisse terminer. Enfin, on avait ce chiffre que vous avez donné : pour les traitements de moins d'un mois qui comprenaient aussi les traitements courts, 1/24 000 effets indésirables significatifs pour une pathologie relativement bénigne...

**M. RICHE :** C'est la fourchette basse. Sur la fourchette haute, on peut aller jusqu'à 1/2 500 et on peut penser que dans les utilisations inférieures à un mois, on est vraiment dans du « tout-venant » et la sous-notification est sûrement réelle.

**M. COHEN :** Ensuite, on a essayé de leur « tirer les vers du nez » à plusieurs reprises pour savoir. « Mais les traitements de 5 jours », il n'était pas possible d'aller plus loin.

**M. BAUMELOU :** D'un point de vue de clinicien, je voudrais dire qu'il ne faut pas confondre l'infection urinaire basse récidivante de la femme, qui est sur une voie urinaire parfaitement normale et qui est une

infection urinaire non compliquée, et l'infection urinaire compliquée que l'on voit chez les patients urologiques. J'ai vu des pneumopathies interstitielles de nitrofurantoïne chez des patients qui ont des traitements prolongés avec la nitrofurantoïne, d'ailleurs souvent à titre préventif. Je suis étonné cliniquement, mais je trouve que nos arguments sont très faibles pour dire que, pour une infection urinaire récidivante basse non compliquée, le traitement par la nitrofurantoïne n'est pas un traitement de première intention. Je crois que nous allons avoir des difficultés à l'Europe.

**M. COHEN** : Dans les cystites compliquées, la nitrofurantoïne est le schéma thérapeutique, donc on n'a pas à supprimer cette indication que vous citez.

**M. BAUMELOU** : Oui, mais l'utilisation prolongée est mauvaise.

**M. COHEN** : Voilà, l'utilisation prolongée. Je vous laisse répondre pour la difficulté.

**M. RICHE** : Je vais répondre et je vais répondre presque à votre place. C'est en fait pour garder des armes. Le problème justement c'est... On n'a pas pu le mettre évidence, parce qu'on n'a pas pu isoler cette population qui prend 5 à 7 jours par mois tous les mois. Cela aurait été un apport extrêmement important ; c'est un trou. C'est pour cela que je vous disais qu'il y avait un trou dans cette étude d'utilisation. On n'a pas pu identifier les effets indésirables en relation avec cette population d'utilisation répétée.

Je vous rappelle – c'est très difficile et je comprends la position de M. COHEN, qu'à partir du moment où on dit qu'on est en première intention, on risque d'avoir un nombre de patients important dans cette exposition et, à ce moment-là, dans la possibilité d'une sensibilisation. Je vous rappelle que les deux effets indésirables (en particulier l'effet indésirable hépatique) sont immuno-allergiques.

Comment éviter justement... On n'a pas la donnée pour vraiment l'interdire sur une base d'une démonstration. Nous l'avons sur une base de préservation du produit puisqu'il présente cet avantage en termes de résistance. Evitons la sensibilisation du sujet.

**M. VITTECOQ** : Nathalie, pouvez-vous nous détailler exactement la proposition ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : On va revenir sur les modalités. Pour résumer, on était défavorable sur le traitement préventif et favorable sur le traitement curatif, mais avec un cadre restrictif. On va bien sûr prendre en compte ces modifications dans les futures recommandations (ainsi que pour les ATU et les préparations hospitalières).

La révision de l'indication curative a été faite dans un cadre restrictif. En pratique, cela va se libeller ainsi : « Traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé par voie orale ». Il est vrai qu'on a eu beaucoup de discussions en groupe de travail. Finalement, procéder à ces restrictions avait pour objectif de marginaliser cet antibiotique et préserver son intérêt. Il est admis qu'on a un niveau d'incertitude sur le plan de l'analyse de risque puisqu'on est limité par les données disponibles.

Chez l'enfant qui avait le traitement préventif, on l'a uniquement placé sur le volet curatif. Le libellé est identique « chez la petite fille et l'adolescente lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé par voie orale » puisqu'on ne veut pas arriver aux penems ; tout en portant l'attention sur les informations disponibles sur la sensibilité et donc les informations sur le profil de risque.

Les posologies ont été affinées. Les durées de traitement sont de 5 à 8 jours. Les posologies pour l'enfant sont assez proches des recommandations internationales.

En 4.3, on a contre-indiqué l'utilisation prolongée correspondant au cadre préventif. Normalement le traitement prolongé est hors indication, mais la commission nationale de pharmacovigilance a voulu « emphaser » cet élément en rajoutant une contre-indication, donc traiter en prophylaxie devient pratiquement médicalégal.

En 4.4, on précise les cas d'atteintes pulmonaires et hépatiques. On préconise d'arrêter la nitrofurantoïne dans ces cas de survenue, avec une attention sur le rapport bénéfice/risque.

Ces éléments seront bien encadrés pour mieux alerter les prescripteurs. On rappelle la nécessité d'une documentation microbiologique. On a aussi laissé un volet sur le traitement probabiliste. En cas d'urgence, il est en effet possible d'instaurer un traitement en tenant compte de l'histoire de la maladie de la connaissance d'antécédents d'infection à bactéries EBLSE. C'est pour ne pas avoir encore une utilisation probabiliste large, mais orientée.

En 4.4, on a bien sûr retiré les éléments qu'on avait mis antérieurement en 2006 sur la base d'une première enquête pour alerter sur les traitements au long cours, puisque ce n'est plus dans l'AMM.

En 4.8, on a plus détaillé la toxicité pulmonaire et la toxicité hépatique

**M. VITTECOQ** : Pouvez-vous revenir sur la première de ces diapositives ? Je trouve que la situation est compliquée. M. COHEN, vous nous dites qu'il faut garder la nitrofurantoïne et que c'est important si on regarde l'avenir de l'antibiothérapie ; j'y souscris complètement. D'un autre côté, lorsque l'on voit un RCP comme cela, si on est pris au mot, qui va prescrire la nitrofurantoïne ? « Lorsqu'aucun antibiotique ne peut être utilisé par voie orale », il y en a toujours. La place va être vraiment très rétrécie.

**M. COHEN** : Le but est bien de réduire l'exposition. Aujourd'hui, le pourcentage de souches EBLSE dans les infections urinaires est de 5 % à 6 %. Dans deux ans, on sera peut-être à 20 % ; il faut prendre cela en compte. Cette place qui vous paraît extrêmement limitée aujourd'hui peut augmenter de façon relativement importante dans les années à venir, sachant qu'il n'y a pas d'alternative par voie orale, puisque ces souches sont résistantes aux aminosides dans 30 % à 50 % des cas, aux co-trimoxazoles dans 90 % des cas, aux quinolones dans 80 %.

Notre idée est de dire que quand ces souches sont EBLSE, elles sont résistantes au reste. C'est tout le problème.

**M. VITTECOQ** : Je comprends bien. Le dossier est intéressant par rapport à la problématique européenne. Par ailleurs, l'Europe ne doit pas être au centre de nos discussions, puisque l'on doit décider en national, puis l'Europe nous suivra.

**M. COHEN** : Bien sûr.

**VITTECOQ** : On est finalement sur le fil du rasoir. Soit l'Europe suit cette alerte en masse : la France a lancé cette alerte, ils vont nous dire « pourquoi vous le gardez ? » Cela va être un élément de discussion. Au contraire, l'Europe peut ne pas être convaincue et à ce moment, il faudra argumenter sur la prise en charge.

**M. GAUZIT** : Un autre point est important. La seule alternative orale est la fosfomycine. Or, certaines publications, notamment espagnoles, montrent l'émergence de la résistance d'*Escherichia coli* à la fosfomycine. La balance bénéfique/risque est vraiment variable dans le temps et on ne sait pas où elle va aller ; elle est variable dans le temps à cause de l'évolution de la résistance.

**M. COHEN** : Je voudrais compléter les propos de M. GAUZIT. Le pourcentage d'EBLSE en Grèce, en Italie et en Espagne n'est pas à 5-6 %, mais à 15 %, 20 %, 40 %. Cela va très vite. Je suis persuadé que dans cinq ans, nous serons au moins à 20 % de souches EBLSE.

**M. DE KORWIN** : C'est la place dans le traitement de courte durée, dans le traitement de la cystite simple, où on ne fait pas, en général, d'ECBU.

J'aimerais avoir des précisions sur le risque hépatique. On a surtout parlé de cirrhose. Or, il est exceptionnel pour les hépatologues de considérer qu'une cirrhose puisse survenir après cinq jours de traitement ; au plus tôt, il s'agit d'un traitement chronique. Ma question porte sur la part respective dans les événements décrits de ce qu'on peut considérer comme une hépatite aiguë (on a eu un cas d'hépatite fulminante) et des hépatites chroniques par rapport à la durée d'utilisation.

**M. RICHE** : Dans les utilisations inférieures à 1 mois, on a des hépatites chroniques, des hépatites cytolytiques avec ou sans ictère, pathologies pulmonaires, dyspnées, toux, symptomatologie immuno-allergique, fièvre, prurit.

**M. DE KORWIN** : Oui, mais on ne sait pas si ces gens l'ont pris de façon répétitive.

**M. RICHE** : Le problème est justement là. Dans les « inférieurs à un mois », on a les faux « inférieurs à un mois » et les faux « 5 à 7 jours ». Avec une posologie de 5 à 7 jours une fois, je suis d'accord avec vous, on ne verra rien. Le problème concerne le traitement itératif. Malgré tout, il est important de sauvegarder ce traitement. Il y a un risque de sensibiliser parce que si vous n'avez pas de frontière, si vous n'avez pas d'éléments qui rendent la prescription difficile, vous allez avoir du « 5 à 7 jours » six fois par an, douze fois par an, huit fois par an. A ce moment-là, on est effectivement dans du chronique.

**M. DE KORWIN** : Est-ce que la logique ne voudrait pas qu'on laisse ce traitement en première intention et peut-être dans le cadre des indications proposées en Europe et aux Etats-Unis et limiter la re-prescription du traitement, en tout cas sa réévaluation. Je ne sais pas si cela est possible, mais le problème est là, visiblement, car il n'y a pas aujourd'hui d'argument suffisant pour dire qu'il y a une toxicité hépatique dans un traitement de courte durée unique.

**Mme BECCHIO** : Je voudrais revenir sur le fait que la cystite aiguë simple est bénigne, ce n'est pas une maladie grave. On pourrait donc insister sur la communication, ne pas banaliser le traitement. Il semble bien de documenter toutes les prescriptions et renforcer l'information auprès des généralistes, comme cela été fait pour la rhinopharyngite et les médicaments antitussifs. Il ne faut pas banaliser parce que de nombreux



médecins renouvellent des traitements sans y penser ; cela existe. Je suis expert dans mon département auprès de la DASS. On voit passer de nombreuses ordonnances dont certaines nous scandalisent.

Il faut renouveler les conseils de prévention parce que cela fonctionne. Je le fais personnellement. Il faut leur dire de boire, de s'essuyer d'avant en arrière et pas le contraire, des choses simples. Certaines femmes âgées, par exemple, ne boivent pas le soir parce qu'elles ne veulent pas se lever la nuit. Il faut les interroger : à partir de 16 heures, elles ne boivent plus et la cystite arrive comme cela. On peut aussi communiquer en direction des femmes âgées, faire une bonne communication. C'est comme « les antibiotiques ce n'est pas automatique ». Il faut encourager les patients à ne pas réclamer de traitement.

**M. VITTECOQ** : « Les antibiotiques ce n'est pas automatique » : il y a une limite puisqu'on arrive à...

**M. DOUCET** : Je reviens sur la prescription chez la femme âgée. Dans ce que vous proposez, vous ne distinguez plus la cystite simple et la cystite compliquée ?

**Mme BECCHIO** : Si, c'est distingué.

**M. DOUCET** : Là, je vois : « traitement curatif de la cystite documentée », etc.

**M. COHEN** : Les cystites compliquées sont documentées dans les recommandations. Pour les cystites compliquées, il faut un ECBU.

**M. DOUCET** : J'en reviens à la femme âgée. Par définition, c'est une cystite compliquée ?

**M. COHEN** : Jusqu'à présent, pour les traitements courts, on considérait qu'à partir de 65 ans, toutes les cystites étaient compliquées. L'amélioration physiologique qui se produit et l'allongement de vie font que l'on a allongé cet âge largement au-delà de 65 ans. Cette limite de 60-65 ans pour parler de cystite compliquée n'existe plus.

**M. DOUCET** : Ah bon ?

**M. COHEN** : Non.

**M. DOUCET** : C'est tout récent ?

**M. COHEN** : C'est ce qui va sortir.

**M. ROUVEIX** : Trois petites observations. Réévaluer le bénéfice/risque demande évidemment qu'on réévalue le bénéfice et le risque et qu'on le quantifie. J'ai l'impression que tant pour le bénéfice que le risque, on n'a pas de chiffres. On nous dit qu'il y a un trou en ce qui concerne les traitements de brève durée ; on n'a pas assez de données. On pourrait interroger d'autres outils tels que la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) pour essayer de savoir si, même en traitement de courte durée, on est dans un environnement de sécurité ; ce qui ne me paraît pas fondamentalement le cas.

On nous dit, encore faut-il en être sûr, que les effets indésirables sont de nature immuno-allergique. Si on a des traitements de courte durée chez des personnes qui ont souvent des cystites, elles vont se sensibiliser et on risque de multiplier les effets indésirables, par voie de conséquence. Cela concernait le risque.

En ce qui concerne le bénéfice, je sais bien que les microbiologistes nous fournissent toujours des données in vitro de résistance de EBLSE et autres. Il serait bien d'avoir quelques chiffres pour quantifier les cystites EBLSE-résistantes qui ont fait aujourd'hui l'objet de ces réflexions. Je ne sais pas si on dispose de beaucoup de données chiffrées cliniques de cystite E. coli EBLSE-résistantes.

**M. VITTECOQ** : Ce que vous dites, M. ROUVEIX, est important pour le débat européen.

**M. COHEN** : Premièrement, de tous les antibiotiques que je connais, c'est celui qui a le plus fort taux d'insuffisances hépatiques. On réduit les indications du Ketek et de l'Amoxiclav sur des incidences d'insuffisances hépatiques qui n'étaient pas du tout dans cette gamme (divisées par 10 ou 100). C'était pour traiter des pathologies autrement plus sévères que celle-là.

Deuxièmement, l'ONERBA sort très régulièrement le pourcentage d'E. coli EBLSE. Nous venons de terminer une étude : on est entre 5 % et 10 %. Vous allez me demander quelle est la résistance clinique. Il vient d'être dit qu'il s'agit de maladies qui guérissent toutes seules dans un fort pourcentage. Dans une pathologie qui guérit toute seule dans 80 % des cas, pour laquelle l'antibiotique ne servait à rien, comment pouvez-vous me demander des preuves cliniques ? Cela est indémontrable.

Troisièmement, je ne suis pas tout à fait d'accord avec la rhinopharyngite. Aucune étude ne montre que les antibiotiques ne servent pas dans les rhinopharyngites. Par contre, dans les cystites, on a un delta de 10 % à 15 % d'amélioration supplémentaire. Démontrer 10 % à 15 % sur 6 % de souches résistantes...

**M. RICHE** : Il va falloir dix malades.

**M. COHEN** : Il va falloir dix malades.

Je terminerai avec ce dernier point. Dans ce pays, des habitudes de sur-prescription ont été prises. Si vous ne passez pas de message fort, cela va passer comme d'habitude. J'étais plus extrémiste : je voulais que ce produit soit de prescription hospitalière, en sachant qu'il ne s'agit pas d'une pathologie hospitalière. C'était juste pour dire qu'il y a un signal fort de pharmacovigilance. Si on amoindrit encore cela en disant « la deuxième »...

Enfin, le dernier point sur ce que vous avez dit : essayez de demander à un patient le nom de l'antibiotique qu'il a pris il y a trois mois. Je vous souhaite bon courage pour qu'il vous dise le nom de l'antibiotique. Vous savez qu'il a pris un antibiotique pour une cystite, mais aller le retrouver dans l'interrogatoire n'est pas simple.

**M. LIEVRE** : Finalement, la première intention semble très difficile à gérer puisqu'il faut faire un ECBU qu'on ne fait pas en pratique. On est donc dans une situation vraiment délicate. N'est-ce pas plutôt la deuxième intention ? A ce moment-là, il faudrait le dire clairement. Puisqu'il n'y a pas de réalisation d'ECBU d'emblée, dans la mesure où les femmes qui ont une cystite banale ne vont pas aller à l'hôpital, je ne vois pas comment...

**M. COHEN** : Tu as parfaitement compris. Comme on ne fait pas d'ECBU devant un premier épisode de cystite, seuls ceux qui résisteront au traitement vont avoir un ECBU.

La cystite compliquée est une autre situation. Dans ce cas, on fait un ECBU ; pour la cystite de la femme enceinte aussi, ainsi que pour la cystite de l'enfant, sans que cela soit en seconde intention.

**M. LIEVRE** : Alors, pourquoi ne pas proposer, clairement, au niveau du 4.1, une seconde intention pour la cystite non compliquée.

**M. COHEN** : L'évolutivité de la résistance nous mettra dans une situation qui sera plutôt celle des recommandations. Le message qu'on veut passer est qu'il s'agit d'un antibiotique que l'on doit préserver à cause de son profil de tolérance. L'ECBU sacralise cette prescription. Peut-être que dans 5 ans, on aura 30 % d'EBLSE dans les urines et ça ne vaudra plus le coup de faire cela.

**M. BECCHIO** : Il faut simplement communiquer sur le sujet pour que les patients soient...

**M. VITTECOQ** : Il y a un exercice de communication aussi important que difficile, avec la question « Pourquoi n'utilise-t-on pas plus le Monuril ? »

J'ai d'ailleurs une question : le Triméthoprime n'a plus l'AMM ou n'est plus commercialisé ?

**M. COHEN** : Il n'est plus commercialisé.

**M. VITTECOQ** : Il a encore l'AMM. On avait parlé du Triméthoprime récemment en disant qu'il était important d'essayer de le faire revenir sur le marché dans ce contexte.

**Evaluateur de l'Afssaps** : On a écrit au laboratoire Sanofi pour lui dire qu'il y avait une situation de besoin. Le laboratoire Sanofi dit qu'il existe des spécialités à base de triméthoprime ailleurs et qu'il faudrait finalement l'importer et donner un cadre administratif pour sa mise à disposition.

**M. VITTECOQ** : C'est un bel exercice de retour sur le marché d'un médicament qui n'est pas abrogé, si je comprends bien. Compte tenu du profil épidémiologique, Sanofi ne peut pas le faire. Mais si on arrive à convaincre les Européens que le marché peut évoluer compte tenu de la résistance, on peut essayer de convaincre un industriel.

**M. BAUMELOU** : Je voulais dire à M. COHEN qu'on ne peut pas dissocier le libellé de l'AMM de la recommandation et la recommandation française va devenir « le traitement de première intention de la cystite, c'est la fosfomycine ». C'est clair ? Il faut vite l'écrire. Elle est quasiment finie. Il faut vite la publier parce qu'il faut qu'on apprenne aux étudiants, sinon on est en discorde...

**M. COHEN** : Ce n'est pas moi qui ralentis.

**M. CARON** : Je vous avais dit que je reprendrais la parole concernant le libellé de l'AMM. J'ai quelques remarques. Au niveau des indications thérapeutiques, Furadoïne 50 mg est "indiqué" dans le traitement curatif chez la femme adulte et Furadoïne 50 mg comprimé "peut être utilisé dans le traitement curatif chez la petite fille et l'adolescente". Une nuance sémantique est introduite entre une indication pleine chez la femme adulte et entière et un terme « peut être utilisé » chez la petite fille et l'adolescente qui peut laisser planer quelques doutes ou interrogations.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Dans le cadre de cette réévaluation, on avait demandé un dossier pédiatrique aux laboratoires pour sous tendre une utilisation en curatif et faire des propositions posologiques. Le niveau

de démonstration étant assez limité, c'est pour cela qu'on a apporté une nuance à la rédaction du libellé d'indication.

**M. CARON** : Pour ce qui concerne le chapitre « Posologie », j'avoue que je reprendrais facilement « femme adulte ». Là, est actuellement proposé « adulte ». Tout comme d'ailleurs pour « enfant à partir de six ans », je préciserais « fille ou petite fille à partir de six ans et adolescente ».

Les mises en garde sont excellentes en ce qui concerne la description des atteintes hépatiques, on y reviendra. Néanmoins, pour ce qui concerne « au cours d'un traitement par nitrofurantoïne, les patientes qui développent des signes d'insuffisances hépatiques », je pense que le terme « insuffisance » n'est pas le bon terme ; je préconise « qui développent des signes d'atteinte hépatique ». L'insuffisance hépatique se réfère en effet à l'insuffisance hépatocellulaire, à la baisse du facteur 5 et du taux de prothrombine.

Dans le chapitre « Effets indésirables », au niveau des effets indésirables hépatiques, cela commence par « Rarement : hépatites cholestatiques ». Pour ce qui est de l'adverbe « Rarement », je n'en sais rien ; on est dans des chiffres qui nous ont été fournis par la notification spontanée, et on ne dispose pas de mesure exacte. Au niveau européen, souvenez-vous, le terme « rarement » se réfère aux taux d'incidences mesurés dans les essais cliniques. Je ne suis pas persuadé que le terme « rarement » mérite d'être laissé. D'autre part, on nous a tout de même dit que les atteintes hépatiques étaient principalement cytolytiques et on démarre par « hépatites cholestatiques » sans signaler « hépatites cytolytiques ». Je pense donc qu'il faut d'abord mettre « hépatites cytolytiques » et « hépatites cholestatiques » s'il en existe puisque ces atteintes sont principalement cytolytiques. D'autre part, le terme « cirrhose » disparaît des effets indésirables ; or, il est repris dans « mises en garde ». Je crois qu'il faut réintroduire la possibilité pour ce médicament d'entraîner des cirrhoses, comme signalé par des experts.

Voilà mes remarques concernant le libellé de l'AMM.

**M. VITTECOQ** : J'ai deux points avant qu'on passe au vote. Le traitement en une prise par jour existe ou pas ?

**M. COHEN** : Non, ce sont des traitements de 5 à 7 jours.

**M. VITTECOQ** : Mais il est pratiqué ?

**M. COHEN** : Non, pas pour la nitrofurantoïne théoriquement. Le principe du traitement court dans les cystites est d'avoir un antibiotique qui reste trois jours dans les urines. Celui-là ne reste pas trois jours. Il s'agit du principe pour les quinolones et pour la phosphomycine. C'est un traitement court à prendre, mais si les gens le font, c'est vraiment un « mésusage du mésusage », puisqu'il s'agit d'une molécule ayant une demi-vie extrêmement courte et au bout de quelques heures...

**M. VITTECOQ** : Je suis tout fait d'accord avec vous. Si je pose la question, c'est parce que je me suis amusé à interroger des personnes dans les cystites récidivantes. C'est un peu « le Rufol » de la dame qui a des cystites récidivantes et qui en reprend quand elle a l'impression que ça revient.

Le deuxième point qui est très important pour la recommandation concerne la femme enceinte. Vous tranchez comment ?

**M. COHEN** : Pour la femme enceinte, il y a deux situations. Bactérie asymptomatique : on traite toute bactérie asymptomatique chez la femme enceinte ; elles ont des ECBU et quand il y a un germe, on le traite. C'est toujours sur antibiogramme, donc c'est relativement facile.

**M. VITTECOQ** : Donc, il n'y a pas de contre-indication pour la femme enceinte ?

**M. COHEN** : Il n'y a pas de contre-indication. Un problème se pose sur les cystites de la femme enceinte qui doivent être considérées comme des cystites compliquées. Là encore, l'ECBU est fait. Le traitement de première intention recommandé est de toute façon une céphalosporine, puisqu'on ne donne pas de quinolones aussi facilement que cela. En cas d'allergie aux céphalosporines, qui ne sont pas si fréquentes, il y aurait une place pour ces molécules.

**M. VITTECOQ** : Il faut qu'on passe au vote. La question est : êtes-vous pour ou contre les modifications de l'AMM proposée ? Qui est contre ?

**M. RICHE** : Est-ce que le rapporteur doit s'abstenir ?

**M. VITTECOQ** : Je n'en sais rien. Non, je ne pense pas. A mon avis, vous votez, vous êtes un membre de la commission d'AMM et donc, à mon avis, vous votez. Qui est contre les modifications ? Qui s'abstient ? 2 abstentions.

*Vote : avis favorable*

**M. VITTECOQ** : A mon avis c'est un dossier qui va revenir par l'Europe.

**M. LECHAT** : A ce sujet, il faut qu'on précise les choses, puisque c'est exactement la même chose que pour les Pénis-M, il faut qu'on voie la procédure avec l'Europe afin de les avertir et de voir avec eux.

**M. VITTECOQ** : Merci beaucoup à tous. M. COHEN, vous nous faites en vitesse la fin du GTA.

▪ **Médicaments anti-infectieux**

**M. COHEN** : On va rester dans l'infection urinaire. Vous connaissez tous le Nibiol, puisque, comme vous le rappeliez, nous sommes là depuis très longtemps. On a récemment eu une demande d'abrogation d'AMM vis-à-vis du Nibiol. Je rappelle que le Nibiol est un antiseptique urinaire qui était tombé en désuétude, mais finalement, vu le contexte de la résistance aujourd'hui et le fait que les souches EBLSE ne sont pas résistantes, l'abrogation nous embêtait. Cependant, le dossier nitroxoline IPP était extraordinairement vide. Une firme dont j'ai oublié le nom repropose ce produit pour avoir une AMM dans le cadre de l'utilisation de ce type de produit. Le problème est que le dossier qui nous est présenté est vide. On sent la situation de besoin, en particulier dans les situations que l'on vient de voir (les cystites, la pathologie bénigne). Cependant, le dossier est vide : on n'a pas de données actualisées de la sensibilité, pas d'étude microbiologique in vitro selon que la molécule est sous forme libre ou conjuguée ; or, elle est sous ces deux formes. Il n'y a pas de données sur l'émergence, il n'y a pas de données cliniques. On est favorable sur le principe, mais dans l'état actuel des choses, il est impossible d'accepter une molécule dans cet état embryonnaire du dossier.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il y a un dossier bibliographique d'usage médical bien établi, mais on veut des données spécifiques plus adaptées à l'épidémiologie actuelle. Il faut nécessairement qu'ils revoient la base légale parce que le dossier bibliographique ne nous convient pas.

On va recevoir le laboratoire, parce qu'il y a un intérêt et pour les inciter à avoir un niveau de démonstration.

**M. COHEN** : C'est-à-dire qu'il y a la microbiologie, mais même les données cliniques des dossiers antérieurs sont d'une extrême pauvreté.

Les trois autres dossiers peuvent aller très vite.

Le Cetraxal est de la ciprofloxacine en gouttes auriculaires. Il s'agit d'une procédure d'AMM européenne. Il n'y a aucun problème pour l'AMM de ce dossier. Il y a deux types d'infection auriculaire pour lesquelles les gouttes sont le traitement de base : d'une part, les otites externes dont les deux germes sont le pyocyanique et le staphylocoque et, d'autre part, les otorrhées chroniques sur-aérateurs, les otites chroniques, pour lesquelles le pyocyanique est important. La ciprofloxacine, comme les autres quinolones, a l'avantage de ne pas être autotoxique et de bien fonctionner. Je n'ai donc pas de remarque sur ce dossier.

Les deux autres dossiers sont des vaccins. Le premier est le Boostrixtetra qui est un vaccin diphtérie faiblement dosé, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire. On a d'une part des modifications de RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) concernant la vaccination des adultes non vaccinés depuis plus de 20 ans ou dont ne connaît pas le statut vaccinal. On constate qu'une seule injection ne pose pas de problème (cela est valable pour toutes les valences sauf la diphtérie qui est faiblement dosée). On a aussi des données de suivi à 5 ans et à 10 ans pour des adolescents qui montrent que le taux d'enfants protégés est encore relativement important. Nous sommes donc favorables à ces modifications.

S'il y a des questions, je suis prêt à répondre pour gagner du temps.

Le dernier dossier concerne un vaccin bivalent contre la poliomyélite avec les souches 1 et 3. Nous n'utilisons plus de vaccins oraux contre la poliomyélite, en France. Les seuls vaccins dont nous disposons sont des trivalents. Là, il s'agit d'un bivalent pour contrôler des épidémies spécifiques de 1 et 3. Ce dossier a tardé à avoir son AMM parce que dans le dossier présenté, d'une part, l'étude présentée n'est pas faite avec le produit du fabricant et, d'autre part, ce vaccin est moins efficace que le monovalent et paraît souvent plus efficace que le trivalent vis-à-vis des souches. Nous avons beaucoup discuté de cela et finalement, nous proposons un avis favorable. Cela pourra aider l'OMS à contrôler les épidémies dans certains pays où la poliomyélite existe encore.

**M. VITTECOQ** : Des commentaires ? Merci, M. COHEN.

**M. LIEVRE** : J'ai un commentaire à faire sur Boostrixtetra. Je ne sais pas si tous ceux qui ont lu ont facilement compris les tableaux. C'est très difficile à lire. Je pense que cela mérite quelques explications, en particulier le tableau 9 de la page 171. Ce n'est pas le même type de mesure d'efficacité que le reste, puisque le reste, c'est le nombre de patients qui ont une protection. Ici, on est dans une GMC, une cohorte ATP ; on ne sait pas ce que c'est. Il faut aller beaucoup plus loin pour apprendre ce qu'est « GMC ».

A la page 175, il y a des tableaux avec des lignes qui ont le même libellé et des effectifs de patients différents. On arrive à penser qu'il y a deux études et que chaque étude a des effectifs, mais comme on ne nous indique pas les effectifs dans les deux études, on ne sait pas. Si on veut le lire sérieusement, cela prend beaucoup de temps. A la fin, il reste de nombreuses interrogations, alors qu'il est très intéressant.

**M. COHEN :** Je suis d'accord sur quelques-unes de vos remarques. Il est vrai que cela n'est pas simple parce que, d'une part, les patients ont été re-convoqués car il n'était pas prévu qu'ils soient suivis à dix ans ; ce qui explique que les effectifs à la fin sont extraits de différentes études. Sur les 150, 200 ou 300 patients inclus, on ne pourra récupérer des données que sur 30 à 40 patients à dix ans. Cela explique ces effectifs à géométrie variable. Il faut savoir qu'au départ, ce n'était pas la question posée au moment de la signature du consentement éclairé de l'étude. Cette première difficulté explique ces effectifs. Il est vrai qu'il faut y passer du temps.

Le deuxième point, extraordinairement complexe, est qu'on dose des anticorps pour la diphtérie, le tétanos, les trois poliomyélites, la coqueluche avec différents antigènes. Je vous le dis de suite : la coqueluche ne sert à rien, c'est pour montrer qu'il y a une réponse ; il n'y a aucune corrélation entre la protection et les anticorps, le vaccin entraîne simplement une immunogénicité.

En ce qui concerne les autres, il y a trois seuils. Au niveau 1 de protection, les taux d'anticorps sont valables cinq à dix ans. Au niveau 0,15, le patient est bien protégé et le sera pour 2-3 ans. Au niveau 0,015, la protection est minimale pour être protégé contre la diphtérie et le tétanos. La GMT est la moyenne géométrique des anticorps, qui est « quand on compare deux vaccins, c'est le truc le plus performant » ; c'est-à-dire combien cela donne d'anticorps en moyenne, et non combien de personnes ont atteint le seuil. Quand on compare deux vaccins, cela est ce qui nous intéresse le plus.

**M. VITTECOQ :** On arrête là.

- **Proposition de référentiels de bon usage concernant d'une part l'utilisation des anticancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales et d'autre part des immunoglobulines dans la prophylaxie de la rougeole**

**Evaluateur de l'Afssaps :** Je vais vous parler des référentiels de bon usage dans les tumeurs cérébrales. Quatre produits sur la liste hors GHS ont une indication dans les tumeurs cérébrales. Deux produits ont été identifiés comme pouvant être prescrits hors AMM, mais ont été qualifiés en insuffisance de données.

Les quatre produits ayant l'AMM sont Bicnu, Depocyte, Gliadel et Muphoran. Une utilisation hors AMM a été identifiée pour Avastin et Mabthera. Je vais vous parler d'Avastin qui nous a posé un petit problème puisque dans les gliomes à haut grade en situation de rechute, Avastin a fait l'objet d'une extension d'indication qui a été refusée à l'EMA ; un problème méthodologique a été détecté sur la seule étude comparative du dossier, les autres études étant des études ouvertes ou avec des comparaisons historiques. La seule étude fournie dans le dossier comparait Avastin à Avastin + Irinotecan ; il est compliqué de trouver l'effet vrai d'Avastin. En l'absence de nouvelles données par rapport au dossier d'AMM, nous n'avons pas non plus donné de protocole thérapeutique temporaire pour cette situation hors AMM.

Sur la diapositive, vous voyez les produits qui ont l'AMM ou qui ont été qualifiés en insuffisance de données. Aucune situation acceptable n'a été identifiée, ni d'ailleurs de situation non acceptable.

Avez-vous des objections à nos propositions ?

**M. DOUCET :** Ce n'est pas une objection, rassurez-vous. C'est uniquement pour revenir au débat qu'on a eu tout à l'heure. Quand il va falloir déterminer le bénéfice thérapeutique, on sera certainement amené à revoir l'ensemble de ces produits. Là, on est sur des indications AMM, PTT (Protocole Thérapeutique Temporaire) et autres sur des efficacités par moment malheureusement très limitées. Il s'agit d'un débat récurrent, mais il faudra bien l'aborder un jour.

**M. BERGMANN :** L'Avastin dans le myoblastome, pour certains centres qui font de l'oncologie, est devenu quasi systématique dans les rechutes. Je comprends que vous respectiez les règles. Il y a une vraie divergence entre la faiblesse de la littérature et cette attitude quasi systématique des onconeurologues. Cela n'est-il pas le bon terrain pour demander un registre national ou un PHRC ? On s'était inquiété de cela lorsque l'on avait vu la consommation d'Avastin à la Pitié. Lorsque l'on est allé voir, on a trouvé des gens hyper raisonnables ; ce n'était pas des fous de... Il y a vraiment une situation de divergence. Comment faire pour essayer d'améliorer cela ?

**M. VITTECOQ :** Nathalie, avez-vous une réponse ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** C'est vrai, on devrait essayer de mettre en place un registre ou un PHRC. Roche a dit qu'il ne reviendrait pas faire une étude dans cette situation.

**Mme BONGRAND** : On a le même problème sur Marseille où l'on a une « très grosse » cohorte ; on a un service important qui soigne tous les myoblastomes et ils font de l'Avastin et ils le font de manière très encadrée. On a tous les cas, je pourrai les remonter. Je sens que lorsqu'ils vont connaître les résultats, je me vais me faire incendier.

**M. BERGMANN** : Ceci dit, c'était déjà en groupe 4, donc cela ne change pas.

**Mme BONGRAND** : Mais, ça reste...

**M. BERGMANN** : Pareil.

On connaît assez bien l'histoire naturelle du gliome en rechute.

**M. VITTECOQ** : Il y a toujours des histoires de chasse.

**M. BERGMANN** : Il y a plusieurs dizaines de malades chaque année, donc si on a un registre avec 100 ou 200 malades, sans groupe contrôle, « c'est n'est pas top », mais on ne peut pas dire « rien », en termes d'efficacité.

**M. RICHE** : Vous les avez déjà parce qu'il y a déjà eu, dans différents congrès cancérologiques, des cohortes suisses, autrichiennes, françaises. Roche a également une cohorte. Cela a été jugé par les méthodologistes non suffisamment pertinent par rapport aux résultats observés qui sont parfois un peu difficiles à cerner, d'autant plus que dans feu l'OMIT de Bretagne-Pays de Loire, il y avait une cohorte de près de 300 patients.

Il est vrai qu'en général, souvent quand on regarde ces choses-là, on a un minimum de décès. Là, on est vraiment en dehors de l'observationnel. De cet incompréhensible essai fait par Roche Avastin contre Avastin plus une autre molécule, on tire très peu de choses ; on a juste un peu de phase 2.

**M. VITTECOQ** : M. BAUMELOU, vous vouliez commenter ?

**M. BAUMELOU** : C'est juste une question. M. BERGMANN a parlé d'ATU de classe 4.

**M. BERGMANN** : De PTT.

**M. BAUMELOU** : De PTT de classe 4 ou de recommandations de classe 4. Hors GHS. Insuffisance de données.

C'est un résultat sur la Pitié Salpêtrière qui étonne toujours compte tenu des volumes de prescription.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je reviens sur les immunoglobulines en prophylaxie de la rougeole. Vous savez qu'on était en pleine épidémie de rougeole et qu'on avait accordé une situation hors AMM pour les immunoglobulines chez les patients à risque (les femmes enceintes, les immunodéprimés et les enfants). En l'absence de données sur le taux d'anticorps présents dans les immunoglobulines, puisqu'étant hors AMM, il n'y avait pas d'obligation pour les immunoglobulines de spécifier leur taux d'anticorps, on avait donné une dose qui était la dose minimale recommandée dans l'AMM pour les déficits immunitaires primitifs (400 mg/kg en prise unique). Ensuite, on avait demandé aux laboratoires de nous fournir, sur les échantillons, leurs taux d'anticorps.

**M. VITTECOQ** : Sur les lots actuels ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Des échantillons de lots actuels. Ils nous ont donné leur taux d'anticorps. Il s'agit d'une série de règles de trois, mais vous voyez (colonne rose) que, pour être couvert, en prenant comme couverture 15 unités/kg d'anticorps dans les lots, on arrive à environ 60 mg/kg, 125 mg/kg, 85 mg/kg... d'IgIV.

On voit qu'on est toujours en dessous de 200 mg/kg pour une dose d'immunoglobuline, quelle que soit la spécialité, et on pense qu'on sera couvert. Donc, on recommande de diminuer la dose à 200 mg/kg en prise unique ; ce qui a aussi l'avantage de donner moins d'immunoglobuline notamment chez le petit où cela posait un problème d'avoir une dose assez importante.

**M. VITTECOQ** : L'intérêt, c'est qu'il faut donner plutôt...

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il y a de grandes variations. Je n'en sais rien.

**M. VITTECOQ** : On pourrait dire celle qui ne serait pas trop recommandée.

**Mme DUMARCET** : On n'affichera pas cela parce que...

**M. GAUZIT** : C'est complètement variable. Ce sont des moyennes. Dans le même laboratoire, les lots ne contiennent pas la même chose.

**Mme BONGRAND** : D'un lot à l'autre, cela varie.

**M. GAUZIT** : D'un lot à l'autre, c'est complètement variable ; c'est pour cela que l'on est resté sur 200 mg et que l'on n'a pas diminué parce qu'on ne savait pas très bien. Il faut rester à 200 mg et avec 200 mg, on est sûr de couvrir tout le monde. Il est vrai que la dose initiale de 400 mg était peut-être un peu excessive.

**M. VITTECOQ** : C'est quand même un problème lorsque l'on est appelé pour donner un conseil pour un enfant au contact de...

Et on nous appelle de plus en plus.

**M. GAUZIT** : Là, on est à 200 mg.

**M. PRUGNAUD** : En groupe de travail pharmaceutique, on a beaucoup discuté de ce problème. A l'heure actuelle, il y a une impossibilité pour les firmes de fixer un taux minimum d'anticorps dans ces immunoglobulines. En plus, on a observé que les taux ont diminué de façon extrêmement importante par le fait que la population étant protégée, les donneurs n'ont plus d'anticorps. Qu'est-ce qu'on fait ? On se retrouve devant une situation d'une grande difficulté ; on ne peut pas fixer la dose. Je suis content d'apprendre que la dose est de 200 mg, ce qui est déjà beaucoup plus raisonnable. On est même dans l'impossibilité de donner le taux que contient l'immunoglobuline et de répondre aux demandes des médecins. La plupart du temps, les laboratoires sont aussi incapables de l'indiquer. Ils peuvent le savoir, mais s'il faut les appeler à chaque fois, c'est une situation impossible.

**M. VITTECOQ** : S'il n'y a pas de commentaire, on va considérer que tout cela est approuvé. M. LECHAT, on a un quart d'heure de retard, 10h55.

**M. LECHAT** : Non, c'est parfait.

#### ▪ Suivi de la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de nimésulide

**M. LECHAT** : Il y a eu plusieurs dossiers européens lors du précédent CHMP. Je vais commencer par la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de nimésulide.

Le dossier de l'anti-inflammatoire Nexen date de plusieurs années ; il y a eu des arbitrages successifs à cause du questionnement sur l'hépatotoxicité notamment avec les hépatites graves. Ce médicament a été retiré du marché en Irlande, en Finlande et en Espagne.

**M. VITTECOQ** : Il est suspendu.

**M. LECHAT** : Oui, suspendu, mais il n'est pas revenu sur le marché en tout cas.

Il y a donc un arbitrage européen, une audition de la firme. On attendait les résultats de l'étude SALT qui nous avaient été présentés et qui ont été présentés à l'Europe. Le CHMP a voté pour le maintien du nimésulide sur le marché européen à une courte majorité. La France a voté contre le maintien sur le marché. La majorité a voté, considérant que le rapport bénéfice/risque restait positif et que les différences d'hépatotoxicité entre les différents anti-inflammatoires n'étaient pas flagrantes, de même que pour les complications hémorragiques digestives.

La suite des événements sera la suivante. Le CHMP propose cette décision à la Commission européenne et celle-ci, d'ici une semaine, va émettre un avis soumis aux Etats membres. Nous avons quinze jours pour émettre une contestation au niveau de la Commission européenne ; ce que nous allons faire avec l'Allemagne. On va demander la tenue du *standing committee* de la Commission européenne pour rediscuter de cela avec un vote proportionnel aux populations des pays concernés. Avec ce vote proportionnel, le vote peut s'inverser. En fonction des débats, le débat peut éventuellement retourner au CHMP ; ce qui n'est pas déterminé à l'avance. En tout cas, nous, agence française, allons demander que le débat soit porté à Bruxelles, à la Commission européenne.

**M. VITTECOQ** : Y a-t-il eu beaucoup de produits pour lesquels le *standing committee* est intervenu ?

**M. LECHAT** : Pas beaucoup. Cela se passe environ une fois par an. Nous avons participé à un débat du même type sur le statut de prescription facultative ou obligatoire du gel de kétoprofène. Cela est très rare, en fait.

**M. RICHE** : N'avions-nous pas voté pour la suspension du nimésulide ?

**M. VITTECOQ** : Non, on attendait justement le...

**M. RICHE** : D'accord.

**M. VITTECOQ** : Notre avis était qu'on demandait de porter à l'Europe. Cet avis qui était...

**M. LECHAT** : Comme cela se passe dans huit jours, je pense que l'on peut, pour l'instant, en rester là.

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

▪ **Suivi de la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de pioglitazone**

**M. LECHAT** : Le deuxième dossier « chaud » concerne la pioglitazone. Nous avons présenté, avec les représentants de la CNAM, l'étude de la CNAM au CHMP. Un certain nombre de questions ont été posées par écrit au sujet de cette étude. Je vous en donne les principaux points. Pour l'instant, compte tenu des questions posées, le CHMP, à une large majorité, n'a pas voté de suspension au sujet de la pioglitazone. Le CHMP a dit : on pose des questions sur l'étude de la CNAM, on convoque un SAG (*Scientific Analysis Group*) qui s'est tenu hier avec des diabétologues et le débat reviendra pour décision finale le 2 juillet.

Je vous donne les principaux points de questionnement du CHMP sur l'étude CNAM. Il y a un certain nombre de questions techniques. Quand a commencé l'inclusion des patients non exposés ? Comment ont été calculés les différents ajustements ? Comme on a inclus des patients avec un diabète I ou II et que ce n'est pas distingué, est-ce que cela influe ? Très peu de patients avec un diabète I ont été inclus, mais comme on ne peut pas le distinguer dans le formulaire de la CNAM, cela ne va pas beaucoup influencer.

Il y a 13 questions. La question principale est la méthode de l'ajustement sur l'âge. Si vous regardez attentivement les résultats, les risques absolus dans le groupe pioglitazone, en ce qui concerne le cancer de la vessie, sont plus faibles que dans le groupe non exposé. Or, l'ajustement par l'âge inverse ces proportions et font qu'il y a 22 % de cancers en plus dans le groupe pioglitazone. Toute la question est donc : comment avez-vous fait l'ajustement, puisqu'en faisant l'ajustement vous inversez l'incidence ? Effectivement, c'est assez subtil. L'âge est le facteur absolument prédominant puisque le risque augmente exponentiellement avec les âges avancés. Vous avez des facteurs 35, 40 au-dessus de 70 ans ; cela n'a rien à voir avec 1,22. On est à 1,22 globalement avec la pioglitazone et on est à un facteur 40 fois plus avec l'âge.

La question est donc évidente. S'il y a un effet « temps d'exposition à la pioglitazone », est-ce que ce n'est pas tout simplement l'effet « âge » ? Puisque si vous avez deux ans d'exposition, vous multipliez le risque de cancer de la vessie d'une manière beaucoup plus importante à cause de ce temps qu'à cause de la pioglitazone. Il s'agit là du point principal.

Les statisticiens de la CNAM ont répondu. On a toutes les réponses ; on répond aujourd'hui. Globalement, ils vont répondre « non ». Ils vont décrire la méthode d'ajustement. Ils vont bien dire que malgré le facteur « âge », le facteur « exposition à la pioglitazone » reste et un des arguments en faveur est de faire le même exercice avec la durée d'exposition à la metformine. Ils n'ont pas du tout le même effet de la metformine en considérant la durée d'exposition.

Quels sont les autres points ? Je crois que je vous ai exposé le principal. En ce qui concerne les modèles, il a été demandé de tester plusieurs modèles. Ils l'ont fait. Quels que soient le modèle et l'ajustement, les résultats sont identiques.

Il y a aussi le rôle de l'exposition avant l'inclusion. Vous savez qu'on ne sait pas si les patients étaient exposés à la pioglitazone avant 2006, puisque l'on n'avait pas les données. Ils font des estimations. La CNAM estime qu'environ 30 % des patients étaient exposés à la pioglitazone, mais probablement sur une courte durée (pas plus d'un an avant l'inclusion), et que cela ne devrait pas influencer l'étude. Ils ont fait un certain nombre d'analyses de sensibilité et je pense que le résultat va être le suivant : l'étude CNAM est fiable ; elle est méthodologiquement robuste bien qu'elle ait un certain nombre de limitations (par exemple l'ancienneté du diabète qui est un facteur de risque). Malgré tout, je pense que le résultat sera assez convaincant. Le résultat s'ajoute à tous les autres signaux de l'étude PROACTIVE et l'étude californienne KMPC et les signaux de pharmacovigilance. Il y a donc un signal faible, mais réel, d'augmentation du cancer de la vessie sous pioglitazone temps-dépendant. La parole sera aux diabétologues qui se sont réunis hier et qui vont nous dire s'ils ont besoin de la pioglitazone et si oui, pour qui ?

**M. VITTECOQ** : Finalement, nous avons eu la même démarche. On avait fait un groupe ad hoc de diabétologues.

**M. THERY** : Avez-vous tenu compte de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ? Cela m'avait frappé lorsque j'avais regardé le dossier. Il y a des insuffisances cardiaques qui s'aggravent et les diabétiques sont le substratum idéal des insuffisances cardiaques. Or, j'entends toujours parler du cancer de la vessie (qui est un point important), mais je n'ai pas entendu parler d'insuffisance cardiaque.

**M. VITTECOQ** : L'étude de la CNAM porte sur le cancer de la vessie.

**M. LECHAT** : Il est vrai que l'étude de la CNAM est centrée sur le cancer de la vessie, mais cet événement de cancer de la vessie s'ajoute effectivement à l'ensemble des autres événements indésirables, dont



l'insuffisance cardiaque. Pour vous répondre plus précisément, on n'a pas testé l'interaction diabète/insuffisance cardiaque dans l'étude CNAM.

**M. THERY** : C'est quand même un effet indésirable qui est loin d'être rare et je répète que les diabétiques sont le substratum idéal pour l'insuffisance cardiaque. Si on donne un médicament qui donne occasionnellement des cancers de la vessie, mais qui par ailleurs aggrave les insuffisances cardiaques ou en « fabrique » si le myocarde est limite, cela me paraît être un facteur important dont je n'entends pas parler dans ces discussions.

**M. LECHAT** : Il est acquis. On ne le conteste pas. Il fait partie du paysage. J'ai fait une remarque au CHMP : c'est une des causes d'arrêt du traitement, c'est aussi une contre-indication au départ. Ce qui me frappe c'est que, d'après les données d'utilisation, la moitié des patients arrêtent le traitement au bout de six mois en moyenne. Quel est l'intérêt de ce médicament à long terme en termes de prévention cardiovasculaire si on ne peut pas le continuer longtemps ? Encore une fois, on n'a pas oublié l'insuffisance cardiaque.

**M. VITTECOQ** : On ne rouvre pas le dossier de la pioglitazone.

**M. DIQUET** : Vous n'avez pas employé le mot dans votre résumé. Lorsque l'étude a été présentée, un argument était une relation dose-effet. Il ne s'agissait pas d'une relation dose-effet, mais peut-être temps d'exposition, donc temps « tout court » et pas vraiment exposition. Cela a-t-il été repris dans les études ?

**M. LECHAT** : Pas vraiment. C'est surtout le temps et la correction par l'ajustement à l'âge. On a surtout pointé l'exposition et pas tellement la dose.

**M. DIQUET** : Au fond, si les deux sont confondus, cela remet en question les résultats directs.

**M. LIEVRE** : Le modèle a tourné pour tous les autres antidiabétiques oraux en remettant la pioglitazone dans les comparateurs. Ils ont refait « pioglitazone contre le reste », ensuite ils ont fait « metformine contre le reste, y compris pioglitazone » avec exactement le même modèle. On a aucun signal avec les ADO autres que la pioglitazone ; ce qui est déjà une validation. Le temps d'exposition ne pourrait pas, à lui seul, susciter l'apparition d'un cancer de la vessie.

**M. LECHAT** : J'avais oublié une question intéressante qui est : pourquoi diminue-t-on le cancer du sein ? Sur les autres cancers, il y a une diminution significative du cancer du sein qui, en termes absolus, est considérablement beaucoup plus importante que le cancer de la vessie.

**M. DOUCET** : Ce que vous nous dites là ne correspond pas tout à fait au titre parce que « réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de pioglitazone », visiblement, ce n'est pas ce qu'a fait le CHMP. Ils ont uniquement travaillé sur le problème du cancer de la vessie. Il s'agit d'un détail, mais je pense qu'il serait intéressant que le CHMP l'intègre avec les autres effets.

Quoi qu'il en soit, pour répondre à M. THERY, il serait difficile de revoir le problème de l'insuffisance cardiaque dans la mesure où c'est une contre-indication. On aura donc du mal à évaluer le retentissement qui est connu et bien établi sur le plan myocardique.

**M. VITTECOQ** : On passe aux quatre autres points du CHMP.

#### ▪ Avis positifs du CHMP du 20 au 23 juin 2011

**M. LECHAT** : Le premier point concerne Buccolam (midazolam). Il s'agit d'une benzodiazépine utilisée de longue date. Le premier PUMA (*Pediatric Use Marketing Authorization*) est intéressant. Ce sont de vieilles AMM. Le laboratoire a fait un nouveau dossier pour un usage pédiatrique spécifique. Il s'agit d'une solution liquide pour l'administration par voie orale sous forme de spray pour le traitement des crises d'épilepsie prolongées chez les enfants épileptiques. Il s'agit d'une avancée thérapeutique pédiatrique par une galénique appropriée en utilisant le midazolam qui a une durée d'action très rapide par la cinétique (pic plasmatique obtenu très rapidement) ; on a une efficacité dans la suppression de la crise d'épilepsie dans les dix minutes suivant l'essai.

Les essais ont été faits versus l'administration rectale de midazolam ou d'autres benzodiazépines. Les essais ont démontré soit une non-infériorité, soit une supériorité (au moins dans un essai) versus la voie rectale ; d'où l'avis positif. Il faudra donc revoir les conditions de prescription et délivrance puisqu'il y a un risque de mésusage et de surdosage. C'est pour cela qu'il faudra vérifier l'administration en milieu hospitalier et la réadministration lorsque la crise se prolonge.

Catherine hoche la tête en me disant que ce n'est pas tout à fait cela pour le milieu hospitalier.

**Evaluateur de l'Afssaps** : J'ai hoché la tête parce que l'intérêt de ce médicament est qu'on peut le donner en ville en cas de crise prolongée en attendant une hospitalisation si la crise prolongée ne cédait pas.

**M. LECHAT** : Si j'ai bien compris, la réadministration doit être sous surveillance en milieu hospitalier. C'est cela ? D'accord. Il y a donc vraiment un ajustement sur les conditions de prescription et délivrance.

**M. VITTECOQ** : M. TRINH-DUC, on vous appellera au téléphone quand cela passera au groupe CPD (Conditions de prescription et délivrance). Comme cela, vous nous éclairerez.

**M. TRINH-DUC** : Une question : c'est l'effet de la galénique ou du midazolam ?

**M. LECHAT** : C'est les deux, c'est le midazolam.

**M. TRINH-DUC** : Si on avait cela avec le Valium ou le Rivotril, aurait-on eu le même résultat ?

**M. LECHAT** : Oui et non. La cinétique du midazolam est une absorption extrêmement rapide ; le pic est très précoce.

**M. DE KORWIN** : Cela a déjà été étudié en anesthésie puisqu'on l'utilisait comme anesthésique dans les procédures courtes comme les endoscopies. Cela avait été testé nasal IV avec de très bons résultats.

**Mme BONGRAND** : Voilà.

**M. VITTECOQ** : Votubia.

**M. LECHAT** : Votubia (évérolimus) est un immunosuppresseur connu. Il est proposé dans le traitement des astrocytomes à cellules géantes. Je ne sais pas si mon collègue neurologue veut intervenir, parce que je ne connais pas bien cette pathologie. Ce n'est pas une pathologie maligne, mais elle est envahissante. Un essai de phase 2 a démontré, en comparant avant traitement et après six mois de traitement, une régression importante de 40 % du volume de la tumeur avec l'évérolimus ; ce qui a suscité un dépôt d'AMM assez précoce, alors que la phase 3 est en cours. Les analyses intermédiaires de la phase 3 confirment l'efficacité versus placebo. On a donc donné une AMM conditionnelle, sous condition d'obtenir les résultats complémentaires et définitifs de l'étude de phase 3 versus placebo. Il s'agit donc d'une avancée thérapeutique importante dans cette pathologie. Je crois qu'il n'y avait pas de traitement jusqu'à présent.

**M. BAKCHINE** : Un commentaire rapide. Effectivement, il s'agit d'une pathologie relativement rare dans le cadre des astrocytomes. Par ailleurs, il n'y a pas de réel problème d'administration ; cela est fait dans des centres experts par des équipes expérimentées, donc je pense qu'il n'y a pas de souci réel.

**M. RICHE** : Sur le plan de l'éthique, continuer un essai contre placebo alors qu'une commission donne un avis favorable : il faudrait interroger le comité d'éthique au moins pour notre pays.

**M. LECHAT** : Ne vous inquiétez pas, nous nous sommes posé la question. L'essai est pratiquement terminé.

**M. RICHE** : Il n'est pas validé.

**M. LECHAT** : Il est en cours d'analyse et il y aura des *cross over* ; c'est-à-dire qu'à la fin du traitement, les patients passent sous traitement actif. Cela va d'ailleurs compliquer l'analyse, comme dans tous les essais avec *cross over*, notamment en cancérologie.

**M. VITTECOQ** : Le paludisme.

**M. LECHAT** : L'Eurartesim est une association de dihydroartémisinine et de piperaquine. Il s'agit d'une AMM centralisée pour le traitement du paludisme résistant. Il est sûr qu'en Europe, il n'y a pas tellement de paludisme. Les essais ont été faits en Asie et en Afrique. Ceci étant, c'est une AMM centralisée.

Je fais une parenthèse. On est en train d'analyser un autre dossier un peu différent (Piramax), une association du même type, mais un article 58, c'est-à-dire que le CHMP va donner un avis scientifique pour une utilisation en Asie et en Afrique et pas en Europe. Cet article 58 est spécifiquement demandé par l'OMS ; il s'agit d'un avis scientifique pour l'OMS ; ensuite, les pays qui voudront utiliser ce produit devront donner des AMM nationales. Là, ce n'est pas le cas, le dossier Eurartesim est une procédure centralisée avec une AMM centralisée. Les pays qui voudront l'utiliser se baseront sur cette AMM centralisée européenne.

En ce qui concerne Eurartesim, les essais ont montré une efficacité et une non-infériorité par rapport au traitement de référence. La toxicité cardiaque de ce produit (et notamment la prolongation du QT) a longtemps posé un problème. Effectivement, donner un traitement torsadogène, même s'il s'agit d'un traitement court (3 jours), en pleine brousse, est problématique. La pharmacovigilance au milieu du Vietnam et du Tchad n'est pas forcément le « top » de la pharmacovigilance. Il y a une discussion sur le risque. On voulait être sûr que le risque torsadogène était le plus faible possible, voire inexistant, bien qu'il y ait cette

prolongation pas très importante du QT. On a demandé des analyses expérimentales complémentaires, notamment sur les modèles cellulaires (canaux ERG potassium et courants tardifs, les canaux sodiques et autres), ainsi qu'un modèle sur le cœur de lapin in vitro. La conclusion est qu'il n'y a pas d'influence de ce produit ni des deux composants sur les canaux potassiques et sodiques. Finalement, on ne comprend pas très bien cette prolongation du QT ; cependant le risque torsadogène est considéré comme très faible ; d'où l'avis favorable in fine.

**M. VITTECOQ** : En termes de santé publique, est-il inférieur à la quinine ?

**M. LECHAT** : Est-il inférieur à la quinine ? C'est une bonne question.

**M. VITTECOQ** : Est-ce que le risque cardiovasculaire...

**M. LECHAT** : Il n'y a pas eu de comparaison entre les deux.

**M. VITTECOQ** : Quand vous dites que ce qu'on voudrait c'est qu'il y ait le minimum de risque, en Europe ou dans les pays du Sud, finalement, le contre-poids est la quinine.

**M. LECHAT** : Mais le comparateur n'a pas été la quinine qui est uniquement dans les accès palustres graves et généralement en milieu hospitalier, quoique dans les pays en voie de développement, on a peut-être des traitements à la quinine sans être en milieu hospitalier.

**M. DOUCET** : Pourquoi ce produit n'a-t-il pas eu une AMM conditionnelle en l'attente des études sur le lapin ?

**M. LECHAT** : Parce qu'elles sont faites. On a les résultats.

**M. DOUCET** : Donc cela n'a pas retardé l'AMM ?

**M. LECHAT** : Si, cela a retardé l'AMM. On a attendu les résultats des études expérimentales.

**M. DOUCET** : Voilà ! Alors que le problème du paludisme touche quand même des millions de personnes.

**M. LECHAT** : Les traitements de référence existent. Il n'y avait donc pas de besoin thérapeutique non couvert. C'est une association supplémentaire par rapport à l'existant qui donne une facilité d'utilisation supplémentaire.

Le dernier dossier concerne Trajenta qui est de la linagliptine (la quatrième gliptine), inhibiteur de la destruction DPP-4 qui favorise la sécrétion d'insuline in fine après l'absorption d'un repas. Elle est donc proposée dans le diabète comme les autres gliptines. Le programme a rassemblé environ 4 000 patients dans plusieurs essais qui ont été versus placebo chez les patients résistants ou intolérants à la metformine, d'une part, et, d'autre part, chez les patients déjà traités par metformine et sulfonylurés, mais insuffisamment contrôlés. La gliptine a une efficacité comparable aux autres. Elle est supérieure au placebo dans les essais en *add-on* avec évaluation pendant six mois sur la HB1C et sur la glycémie à jeun et postprandiale. L'efficacité est donc tout à fait démontrée. Par rapport au Glimépiride (sulfamide), on a une efficacité du même ordre. L'effet indésirable principal est le risque d'hypoglycémie ; il n'y a pas d'effet sur la prise de poids. Je crois que j'ai tout dit sur ce dossier. C'est la quatrième gliptine ; je ne sais pas combien on va en avoir.

**M. DOUCET** : Oui, comme les autres, sur l'HBA1C.

**M. LECHAT** : Il y a un essai en cours. On l'a demandé en suivi post-AMM. C'est un essai versus placebo en *add-on* sur les événements cardiovasculaires, donc à grande échelle et à long terme.

**M. VITTECOQ** : Merci beaucoup, M. LECHAT.

#### ▪ Médicaments neurologie psychiatrie antalgie

**Evaluateur de l'Afssaps** : En ce qui concerne Fentanyl, il s'agit d'une mise à jour du RCP pour le Fentanyl Janssen injectable, principalement les rubriques « sécurité », « grossesse », « pharmacodynamie », « pharmacocinétique » et « préclinique ». Je n'ai pas de commentaire particulier à faire, s'il n'y en a pas dans l'assemblée.

Nous avons ensuite les Fentanyl injectables pour la mise à jour du RCP pour les enfants suite à un *worksharing* pédiatrique. On a mis à jour les posologies chez l'enfant de 2 à 11 ans avec une diminution de la posologie pour l'entretien, les modalités d'utilisation et les mises en garde.

**M. VITTECOQ** : Pas de commentaires ? Merci. C'est approuvé. M. TRINH-DUC ?

*Vote : Avis favorable*

**M. TRINH-DUC** : Je n'ai pas compris la remarque sur le Fentanyl et son association avec Etomidate. Une remarque avait été rajoutée. Je n'ai pas la page. Je pose la question parce que cela ne me paraît pas pertinent. Je vais faire un mail.

**Evaluateur de l'Afssaps** : D'accord.

**M. VITTECOQ** : La question est pertinente, donc l'écoute sera attentive.

- **Médicaments rhumatologie antalgie**

**Evaluateur de l'Afssaps** : En ce qui concerne les anti-inflammatoires, il s'agit de la mise à jour de tous les RCP princeps et génériques de Naproxène. Ce travail a été initié pour la mise à jour de tous les AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïden). Il y a eu un travail européen et national.

**M. VITTECOQ** : D'accord. M. DE KORWIN ?

- **Médicaments nutrition hépato-gastroentérologie**

**M. DE KORWIN** : Il y a deux dossiers : Dipentum et Spasfon. Ce sont des modifications de RCP.

En ce qui concerne Dipentum, il s'agit de se mettre en accord avec le CSP approuvé par l'Europe en février 2010. Les modifications concernent les rubriques 4.4, 4.5 et 4.8. Une petite remarque sur le 4.8 : on n'a pas l'habitude de parler, en gastroentérologie, des diarrhées, mais de la diarrhée. Il serait peut-être préférable d'indiquer « la diarrhée ».

En conclusion, il y a un avis favorable pour ces modifications, mais un avis défavorable concernant les interactions médicamenteuses, en particulier avec les immunosuppresseurs utilisés dans les MICI. Cela concerne la thioguanine qui semble moins impliquée « dans cette affaire » que l'azathioprine et la mercaptopurine, ne serait-ce qu'en raison de son métabolisme, puisqu'elle est en fin de chaîne et qu'il y a moins d'effet des polymorphies génétiques sur la TMPT qui assure le métabolisme de l'azathioprine. On demande donc des compléments d'information sur ce sujet.

**M. VITTECOQ** : Pas de commentaire.

**M. DE KORWIN** : Le dossier concerne Spasfon que tout le monde connaît. Spasfon est un vieux produit qui a été repris par le laboratoire Cephalon. Cephalon, qui veut étendre la gamme, s'est aperçu qu'il n'y avait pas eu, lorsque Lafon s'en occupait, de rapport concernant les études de génotoxicité, de toxicologie et de reproduction qui avaient pourtant été faites en 1986 et ensuite.

Une mesure d'instruction avait été faite en février 2010, demandant de renseigner correctement la rubrique 5.3 concernant les résultats des études toxicologiques, ainsi que l'expertise critique qu'on pouvait en faire. En réponse à cette mesure d'instruction, le laboratoire a rédigé un *non clinical overview* par le directeur du département de la sécurité du médicament qui a pris en compte les études avant 1986 et celles qui ont été faites après.

Tout cela a également analysé par le GTPC en avril 2010. Les tests de génotoxicité in vitro sont positifs. Pour autant, la conclusion était qu'il ne semble qu'il y ait de risque établi pour l'homme, en tout cas aux doses utilisées.

Néanmoins, une mesure d'instruction est faite dans le 5.3. Même si on considère qu'il n'y a pas de risque, on expose le fait qu'il y a eu des résultats chez l'animal montrant des anomalies pour certains tests.

**M. VITTECOQ** : Pas de commentaires. Merci bien. Je ne vois pas Alexandre pour le méthotrexate ; il arrive. En attendant, M. DOUCET, vous faites le LHRH.

- **Médicaments de Diabétologie, Urologie et Gynécologie**

**M. DOUCET** : Comme Camille n'est pas là, je peux faire LHRH. C'est une demande d'AMM pour des flacons de 100 µg/ml en solution injectable pour des raisons commerciales. Le LHRH est uniquement utilisé à but de diagnostic. Depuis 2005, il y a une rupture de stock avec une difficulté d'approvisionnement en LHRH à 50 µg/ml. La firme a donc déposé une demande d'AMM pour un dosage de 100 µg/ml, ce qui permettrait à la France de ne pas avoir à l'importer. Le dossier portait sur des données simples et pharmacocinétiques. Dans un premier temps, nous avons posé une première question sur l'évaluation du risque environnemental qui avait été évalué et qui n'avait pas été confirmé. Par ailleurs, nous avons bien précisé avec des experts d'endocrinologie que ce dosage correspondait la plupart du temps au dosage utilisé dans les tests diagnostics et qu'il n'y aurait pas d'interférence sur les tests diagnostics qui font appel au dosage de 50 µg/ml, mais souvent à deux, voire trois ampoules.

Je vais dans le désordre, si cela ne vous dérange pas.

**Evaluateur de l'Afssaps** : D'après les informations que j'ai, les dossiers Néo-Mercazole et Proracyl, bien qu'ils soient inscrits à l'ordre du jour, ont été déjà vus la fois dernière. Donc, c'est une erreur, il faut les retirer.

**M. DOUCET** : Toujours en attente de Camille. Elle a fait un travail important. C'est pour cela que je préfère que ce soit elle qui le présente.

Pantestone est de la testostérone (c'est intéressant parce c'est le moment du Tour de France) en capsule molle pour laquelle la firme demandait des modifications de rubriques en contre-indications, mises en garde spéciales et autres. Ce produit est utilisé pour le traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le diagnostic a été confirmé cliniquement et biologiquement. Notamment, il y avait des mesures à associer du fait de la présence d'huile de ricin. Le laboratoire demandait que soit précisé que cela pouvait entraîner des troubles digestifs ; il y a eu une discussion et cela a finalement été accepté.

Camille : Vous avez fait Pantestone et LHRH. D'accord.

**M. REVEILLAUD** : Sur Pantestone, page 601, à propos des contre-indications en 4.3, on cite « l'adénome prostatique suspecté ou confirmé ». Pourquoi, dans la notice patients, page 603, ce terme d'adénome prostatique suspecté ou confirmé n'apparaît plus ? « Ne prenez jamais Pantestone » et on fait la liste des cancers du sein masculin, cancers de la prostate, tumeurs du foie. On a oublié l'adénome prostatique suspecté ou confirmé.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Il a été oublié dans l'historique. On va le rajouter.

**M. BERGMANN** : Je suis un mauvais lecteur, donc je n'avais pas remarqué qu'on avait déjà parlé du Néo-Mercazole ; je l'ai relu. Je ne comprends pas, page 588, dans la proposition concernant les interactions avec les anti-vitamines K, qui est un point cliniquement important, pourquoi « les effets des anticoagulants peuvent être potentialisés » est transformé en « la réponse au traitement anticoagulant oral peut être ainsi diminuée », c'est-à-dire l'inverse. Il faudrait qu'on sache si ça potentialise ou si ça diminue.

**M. VITTECOQ** : C'est vrai.

**M. DOUCET** : En fait, il n'y a pas d'étude sur ce plan. Le laboratoire demandait notamment qu'on dise que c'était un anti-vitamine K et que les effets des anticoagulants pouvaient être potentialisés. Or, à partir du moment où l'on a une hyperthyroïdie que l'on restaure une euthyroïdie, les métabolismes seront modifiés, mais ce n'est pas l'effet du médicament lui-même.

**M. BERGMANN** : D'accord. Mais que dois-je faire ? Est-ce que je dois risquer une élévation de l'INR ou une baisse de l'INR ?

**M. DOUCET** : Mesurer l'INR.

**M. BERGMANN** : Répondre ce qui est proposé en 4.4, page 589, « L'hyperthyroïdie non traitée agit sur les (...).Le traitement rétablissant l'euthyroïdie impose le contrôle de l'INR dans un premier temps et des mesures se rapportant au traitement anticoagulant peut être diminué » alors qu'ils disent qu'au contraire, c'est un anticoagulant. J'aimerais que le clinicien sache quoi faire.

**M. DOUCET** : En fait, leur phrase ne reposait sur rien. Notre message (peut-être un peu trop précis) est de vérifier l'INR. Cependant, il n'y a pas d'étude s'appuyant sur le fait que l'INR avait « bougé » sur...

**Evaluateur de l'Afssaps** : L'information actuelle dans le Proracyl, ce que vous venez de lire, « l'hyperthyroïdie non traitée majeure les effets des anticoagulants oraux », est l'information que l'on a pour d'autres antithyroïdiens de synthèse. Ce qu'ils proposaient était en contradiction avec ce que l'on sait actuellement.

**M. BERGMANN** : Est-ce un anti-vitamine K ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Non. Ils n'ont fourni aucun élément.

**M. BERGMANN** : L'argument « ils n'ont pas fourni » nous a déjà tués. Est-ce que c'est un anti-vitamine K ? Est-ce que cela fait bouger l'INR ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : S'ils veulent introduire cette notion, il faut qu'ils nous fournissent des données. A l'heure actuelle, on sait que c'est l'inverse.

**M. BERGMANN** : Peut-être dans la littérature, regarder si...

**Evaluateur de l'Afssaps** : On n'a rien trouvé dans la littérature. Il faut qu'ils clarifient... On verra, au deuxième tour, ce qu'ils vont répondre. Cela nous intéresse de connaître leurs données.

**M. DOUCET :** Je pense que le Néo-Mercazole est une vieille molécule. On disait, autrefois, dans les questions d'internat, que les hyperthyroïdiens qui passaient en fibrillation auriculaire faisaient moins d'accidents ischémiques que des patients non hyperthyroïdiens qui faisaient une fibrillation auriculaire, sous prétexte que le débit sanguin était augmenté. Cela correspond à des vieilles données qui ne reposent sur rien. Il n'y a pas d'étude récente dessus.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Il y a un contrôle de l'INR en pratique clinique. Ensuite, les traitements anticoagulants sont ajustés en fonction des besoins.

Je vais commencer par Cilest qui est un contraceptif oral à base de norgestimate. Il s'agit de l'application d'une procédure de PSUR *worksharing* européenne avec modification de plusieurs rubriques (4.3 à 5.3). Il s'agit d'un deuxième tour. On a donc pratiquement que des avis favorables. On a quelques avis favorables maintenus notamment sur la rubrique « allaitement ». On n'a pas vraiment de données sur les effets des œstrogènes sur la quantité et la qualité du lait maternel. Donc, on ne retient pas cette information ; par contre, on dit que l'allaitement est déconseillé chez les patients qui prennent des œstrogènes. Donc, il faut envisager une autre méthode de contraception chez les femmes qui allaitent. C'est une information qui est généralement donnée pour les contraceptifs oraux. Il n'y a rien de spécial sur cette demande de modification.

Je crois qu'il me reste aussi Synarel. C'est un analogue de la GNRH. Il a été évalué par le CRPV de Bordeaux. Il s'agit d'une modification qu'on leur demande d'effectuer sur la durée maximale de traitement dans l'indication « désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation ». La firme proposait de poursuivre le traitement jusqu'à 12 semaines. Or, on sait que la désensibilisation intervient généralement au bout de 3 à 4 semaines et si elle n'est pas intervenue au bout de ce délai, il faut savoir pourquoi on a un échec de la désensibilisation et ne pas poursuivre le traitement jusqu'à 12 semaines parce que cela n'a pas d'intérêt et cela peut même être délétère. L'absence de désensibilisation peut notamment signaler qu'il y a une grossesse sous-jacente non identifiée. Il ne serait donc pas normal d'avoir une absence de désensibilisation après 3 ou 4 semaines. On leur demande donc de réduire cette durée maximale de traitement.

En ce qui concerne le dossier Diane 35, il a été passé en commission d'AMM et les membres avaient souligné la situation de ce médicament qui est indiqué dans le traitement de l'acné, mais qui est un œstrogène avec des propriétés anti-gonadotropes et anti-ovulatoires mais qui n'a jamais demandé l'indication « contraception » et qui n'a jamais fourni d'indice de Pearl, donc de données sur son efficacité contraceptive.

Suite à cette commission d'AMM, on a souhaité le repasser en groupe de travail bénéfice/risque pour statuer et déterminer les actions à engager. Le groupe de travail a été d'avis qu'on pouvait libérer cette demande de modification d'AMM qui apporte une certaine clarification et même si cela n'est pas parfait, elle permet de lever certaines ambiguïtés dans le RCP. Cependant, cela ne résout pas le problème actuel de ce médicament dont l'indication est assez floue, puisqu'en pratique clinique, il est utilisé en contraception, certes, chez des femmes qui ont de l'acné, mais il est utilisé pour ses propriétés contraceptives.

On va donc demander au laboratoire de fournir toutes les données dont il dispose sur l'efficacité contraceptive, ainsi qu'une revue complète des risques, notamment ce qui est demandé actuellement pour des contraceptifs oraux. On va demander au laboratoire de clarifier sa position sur l'indication « contraception ». Au vu de ces données d'efficacité et de sécurité qu'on leur demande pour septembre-octobre, on va se pencher sur le dossier. C'est ce que l'on propose de faire sur ce dossier.

**M. VITTECOQ :** La commission d'AMM est d'accord pour que l'on entérine cela afin que le public soit mieux informé. Cependant, il reste le problème de l'utilisation hors AMM. La question est l'utilisation hors AMM d'un médicament. Sur le fond, on aura fait tout ce que l'on peut pour alerter. Il ne suffit pas de demander au laboratoire ; à un moment, il faut l'exiger. Si le laboratoire ne répond pas clairement, il faudra qu'on dise si c'est un contraceptif ou non et que l'on s'y adapte. Compte tenu de l'état de nos réformes actuelles, à mon avis, il ne faut pas simplement demander au laboratoire ; il faut devenir policier pour dire « on rentre dans les clous ».

**M. BERGMANN :** Cela fait des années qu'on le leur demande.

**M. VITTECOQ :** Ce n'est pas le même prix ?

**M. BERGMANN :** C'est très clair. Ayant l'indication acné, ils n'ont pas de remboursement, le prix est 7 ou 10 fois le prix d'une pilule. S'ils ont une indication « contraception », ils seront obligés de s'aligner sur le prix d'une pilule. S'ils traînent les pieds, c'est uniquement pour une raison marketing. On sait très bien que 99 % des gens prennent ce médicament pour une visée contraceptive. Cela fait des années qu'on le leur demande ; cela fait des années que l'on se fait « balader ». Je suis d'accord pour dire que si l'on n'a pas

une position autoritaire en disant : « si vous ne fournissez pas, on vous mettra dans les contraceptifs et on demandera au CEPS de vous donner le prix d'une pilule ». Sinon, on n'aura jamais rien.

**M. VITTECOQ** : D'accord. C'est bon.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je vais parler du Stagid. Il s'agit d'un alignement des rubriques de sécurité du Stagid qui est de l'émbonate de metformine sur le Glucophage qui est du chlorhydrate de metformine, suite à une procédure européenne de PSUR *worksharing*. Il n'y a pas de remarque particulière, mis à part le fait que dans la rubrique « grossesse », il est mentionné des études faites chez l'animal, conformément au Glucophage. Cependant, pour le Stagid, cette rubrique est vide pour le moment. On leur demande donc de compléter cette rubrique et de supprimer ce renvoi en rubrique 5.3.

**M. DOUCET** : Il y a aussi le finasteride sur le cancer du sein chez l'homme.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je voulais juste préciser que pour ce dossier, M. DETILLEUX, M. JACQUOT et M. MARZIN sont sortis de la salle.

**M. DOUCET** : En ce qui concerne finasteride, le dossier repose sur la nécessité de rajouter un effet indésirable qui est la possibilité de survenue de cancer du sein chez l'homme (puisqu'il est utilisé chez l'homme) à la suite d'un groupe européen de pharmacovigilance. C'est un avis favorable sur cet ajout. Dans les effets indésirables, on a gynécomastie et cancer du sein.

**M. LIEVRE** : Je voulais faire une remarque personnelle. Cela fait plaisir de l'entendre parce que lorsqu'on avait passé Dutastéride au groupe « cardiologie », on s'était aperçu qu'il y avait un excès de cancers du sein chez les hommes. Cependant, cela avait été considéré, à l'Europe, comme non pertinent.

**M. DOUCET** : En fait, dans ce cas, cela est venu de la pharmacovigilance.

**M. LIEVRE** : Mais cela paraissait très bien dans les études, au moins avec le Dutastéride, en plus avec une plausibilité biologique.

**M. BERGMANN** : Ne faut-il pas donner des éléments d'incidence, de fréquence ? Je rappelle que c'est 7 cas versus 3 cas dans les comparateurs ; c'est vraiment exceptionnel. Il est toujours préférable d'avoir un chiffre plutôt que de rares cas.

Ma deuxième remarque concerne toujours le finasteride. Dans le document, page 541, quand on parle de réévaluation de rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et cancers de prostate, il est rappelé qu'il s'agit d'un dossier compliqué. Les grandes études de prévention du risque de cancer ont montré que ces traitements diminuaient effectivement l'incidence des cancers en valeur absolue, en nombre total, mais que les formes graves évoluées étaient un peu plus nombreuses, comme s'il y avait une réduction des petits cancers et une flambée des « gros ». Donc, les deux premières lignes de la page 541 qui disent « en conséquence, la possibilité d'émergence de cancer de la prostate chez les patients traités est une possibilité non négligeable » me paraissent mal tournées, puisqu'au contraire il y a diminution du risque d'émergence, mais il y a augmentation du risque des formes graves. Donc, je pense qu'on va s'exposer aux critiques.

**M. DOUCET** : Je n'étais pas dans ce groupe de travail interne. Il faut effectivement changer la phrase dans la mesure où il faut arriver à faire comprendre que le diagnostic sera plus tardif donc, que l'on aura affaire à des cancers plus sévères d'emblée.

**M. BERGMANN** : Cela n'est pas sûr.

**M. DOUCET** : Si les PSA diminuent au départ...

**M. BERGMANN** : On a l'impression que les formes les plus graves sont stimulées par le traitement.

**M. LIARD** : Il y a eu de nombreuses analyses secondaires parce qu'il y avait d'autres hypothèses de biais de détection. Chaque fois que l'on a exploré ces idées, on n'a pas trouvé exactement ce que l'on attendait.

**M. DOUCET** : Qu'attend-on de la commission d'AMM ? On a cinq pages sur le groupe de travail interne au sujet de la réévaluation du bénéfice/risque qui valide et défend ce dossier. Là, ce n'était pas dans le groupe DEUG ; c'est dans les dossiers parce que cela correspond, mais ce n'est pas le groupe DEUG qui le rapporte.

**M. BERGMANN** : Je me permets de continuer sur ce sujet. Ces quelques pages m'ont rempli de perplexité. Ce sont des pages majeures puisqu'elles commencent à faire apparaître le projet de révision de stratégie bénéfice/risque à la demande de la direction générale. Je pense qu'il est dommage que l'on ne participe pas à cette réflexion. Par exemple, page 541, je m'étonne que l'on revoie le rapport bénéfice/risque de l'association spironolactone/furosémide. C'est vrai que cela peut entraîner des modifications de la kaliémie,

mais dans le surcroît de travail actuel de l'AFSSAPS, la réévaluation de l'association spironolactone/furosémide est-elle une priorité ?

**Mme BECCHIO** : J'ai déclaré un cas de gynécomastie, hier, avec spironolactone/furosémide.

**M. BERGMANN** : Oui, mais la gynécomastie à la spironolactone avec tous les dérivés...

**M. LIEVRE** : Le problème n'est pas là. Le problème, c'est les hyperkaliémies. Il s'agit d'un produit qui a un dosage aberrant (50 mg de spironolactone, 20 mg de furosémide). Il a une indication qui ne correspond pas à l'utilisation. L'indication est dans l'insuffisance cardiaque ; or, 50 mg de spironolactone est le maximum recommandé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. En revanche, 20 mg de furosémide est une dose extrêmement faible pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, donc on ne peut pas utiliser le produit comme il faut. De plus, la posologie, dans le 4.2, est à 2 comprimés par jour, donc 100 mg de spironolactone, ce qui est aberrant chez des insuffisants cardiaques. Surtout, en pharmacovigilance, on a des hyperkaliémies dont certaines à plus de 9 mmoles/litre. Des malades sont donc sans doute morts sans qu'on le sache, puisque la mort est subite, en diastole...

**M. BERGMANN** : Il faut revoir la spironolactone.

**M. LIEVRE** : Non. La spironolactone est utilisée en association avec les autres traitements de l'insuffisance cardiaque, mais avec des dosages à 25 mg et sans couplage avec le furosémide, puisqu'on augmente les doses de furosémide, on les module et on va aussi moduler la spironolactone en fonction de l'apparition ou non d'une hyperkaliémie. De plus, ce produit est utilisé à 80 % pour le traitement de l'hypertension artérielle, pour laquelle il n'a pas l'AMM et pour laquelle il n'est pas non plus adapté. On se retrouve donc avec un produit aberrant et dangereux.

**M. VITTECOQ** : Lorsque l'on s'est réuni en réunion bénéfique/risque et que l'on a vu ces données de pharmacovigilance avec des kaliémies à 9, on a été sidérés. C'est pour cela que l'on a demandé que le laboratoire nous donne les éléments nécessaires pour revoir cela à la rentrée.

**M. BERGMANN** : On pourrait avoir plus d'hyperkaliémies avec ce produit qu'avec la spironolactone, au même dosage. En plus, il y a du Lasilix qui est hypokaliémiant. Il s'agit donc plus d'un problème de mésusage que d'un problème de bénéfice/risque puisque l'on connaît les hyperkaliémies à la spironolactone. On donne à certains malades 75 à 150 mg de spironolactone.

**M. LIEVRE** : Sûrement pas à des insuffisants cardiaques. Or, l'indication est l'insuffisance cardiaque. Or, on ne peut pas imaginer l'utilisation correcte d'une association fixe de ce type dans l'insuffisance cardiaque, puisque l'insuffisance cardiaque est très instable et les patients peuvent avoir besoin d'une augmentation de la dose de furosémide sans augmentation de la dose de spironolactone. Il peut y avoir l'apparition d'hyperkaliémies. Il ne faut pas non plus oublier qu'ils ont des IEC (parfois IEC + ARA 2) et comme il s'agit de patients âgés, il n'est pas rare qu'ils prennent en plus un AINS parce qu'ils ont par exemple une arthrose.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je suis obligé de prendre la parole puisqu'il faut que M. BLOUR qui vient d'arriver sorte de la salle.

**M. BERGMANN** : C'est pour cela que l'on a 9 millimoles de kaliémie dans l'insuffisance cardiaque ; c'est parce qu'ils ont des IEC.

**M. VITTECOQ** : Catherine, vous voulez faire un commentaire ?

**M. LIEVRE** : M. BERGMANN, la plupart des cas de pharmacovigilance sont des patients qui n'ont pas d'insuffisance cardiaque ; ils ont été traités pour l'hypertension artérielle.

**M. VITTECOQ** : Ne faisons pas le débat maintenant. En tout cas, j'ai appris une chose : on peut survivre avec 9 d'hypokaliémie (je n'y croyais pas), mais pas très longtemps. Il y a certainement eu des morts que l'on n'a pas vus.

Vous vouliez dire quelque chose, Catherine.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Tout est dit. En 2011, cette molécule ne tient plus la route en termes de rationnel dans l'indication proposée par rapport au rationnel des deux principes actifs proposés. En effet, il y a une utilisation massive hors des indications de cette molécule. Enfin, il y a une confusion avec l'Aldactazinedans l'esprit des médecins. Peut-être que vous en direz plus, M. REVEILLAUD.

Il est vrai qu'il y a quelque chose à voir ; sachant que les deux molécules proviennent de la même firme. Donc, on va les convoquer et voir avec eux ce qu'il y a à faire. Il y a un vrai sujet.

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



**M. REVEILLAUD :** Je voulais dire un petit mot sur la finasteride. Page 558, en 4.4, M. DOUCET nous rassure en nous disant que le cancer du sein arrive à des doses de 5 mg. Or, le pays rapporteur (la Suède) a fait des notifications avec des dosages de 1 à 5 mg. Puis-je rassurer mes patients qui prennent Propecia 1 mg au long court pour leur alopecie.

**M. VITTECOQ :** M. BLOUR, pouvez-vous ressortir, puisqu'on est revenu sur finasteride ?

Est-ce qu'on peut rassurer les malades de M. REVEILLAUD ?

**M. DOUCET :** C'est page combien ?

**M. REVEILLAUD :** C'est page 558, en 4.4, le cancer du sein au dosage de 5 mg. Or, la Suède a rapporté des cas dès 1 mg de finasteride. Est-ce que des études ont permis d'innocenter le dosage à 1mg ?

**Evaluateur de l'Afssaps :** Est-ce que je peux répondre ?

**M. DOUCET :** Je n'ai pas de réponse.

**Evaluateur de l'Afssaps :** Vous avez tout à fait vu la problématique. Cela a été démontré à partir d'une certaine dose, mais l'Europe a joué la carte de la prudence. Il est vrai que ce ne sont pas les mêmes posologies, donc il n'y a pas de cas observés à plus faible dose. Cependant, ils ont demandé que toutes les spécialités à base de finasteride aient cette mention. C'est une précaution. En effet, il n'y a pas de quoi s'alarmer avec le Propecia. Vous pouvez les rassurer.

**M. VITTECOQ :** Je me demandais s'il fallait que j'en prenne ; je ne suis qu'à moitié rassuré. On a compris qu'il s'agit d'un principe de précaution.

**Evaluateur de l'Afssaps :** C'est en 1 donc c'est excessivement rare. Par contre, sur ce sujet, nous avons interpellé l'Europe, concernant le finasteride et le Dutasteride, sur la problématique des cancers de haut grade de la prostate parce que des études sur du long terme ont mis en exergue que s'il y avait une prévention des cancers de bas grade, il y a une interrogation sur ces cancers de haut grade. Donc, la FDA et le comité européen de pharmacovigilance vont se pencher sur la question. Un point est prévu, voire le rajout d'une mention au niveau du RCP.

Néanmoins, cela pose une interrogation sur les patients traités au long cours par ces molécules. Cela était connu avec le finasteride. On l'avait vu il y a quelques années (2003, 2004, 2005) ; on en avait parlé avec Anne. C'était une interrogation. Cela nous revient également avec cette autre molécule, néanmoins la problématique reste posée puisque ces patients seront traités à long terme.

**M. VITTECOQ :** Il y a eu un article dans le New England avec un très bel éditorial en 2004.

**M. DOUCET :** La question avait été posée sur la conclusion du groupe de travail interne et le terme « en conséquence la possibilité d'émergence de cancer de la prostate chez les patients traités par l'indication actuelle est une possibilité non négligeable ». Je ne me rappelle plus qui souhaitait que l'on change le libellé. C'est M. BERGMANN ? Il ne se souvient pas.

**Evaluateur de l'Afssaps :** M. BERGMANN, que souhaitez-vous modifier sur le compte rendu du groupe interne en termes de libellé ? Sachant qu'il s'agit de résultats d'une étude dénommée « étude Reduce » qui a mis en exergue l'augmentation de l'incidence des cancers de haut grade. Je ne sais pas comment vous voulez qu'on le formule.

**M. BERGMANN :** La formulation de la première ligne de la page 541 « en conséquence, la possibilité d'émergence de cancer de la prostate chez les patients traités » n'est pas adaptée, car le médicament ne montrait pas une émergence de cancers. Il y a une réduction du nombre de cancers en valeur absolue, mais une émergence de formes plus graves.

**Evaluateur de l'Afssaps :** La sémantique sera modulée et je vous remercie.

**M. VITTECOQ :** La suite.

#### ▪ Médicaments d'onco-hématologie

**Evaluateur de l'Afssaps :** Très rapidement. Il s'agit d'une demande pour un nouveau méthotrexate, une forme hybride pour un même principe actif et un dosage différent, un haut dosage à 100 mg.

Il s'agit du Méthotrexate Neitum. Il s'agit donc d'un dossier hybride parce que le princeps n'a pas ce dosage. Cependant, deux autres méthotrexates génériques ont déjà obtenu une AMM pour ces forts dosages. Il est cependant demandé à la firme, pour éviter tout risque de mésusage, en particulier le dosage, si ce produit était administré par voie intrathécale de rajouter une mention et de modifier, sur le conditionnement extérieur

de la spécialité, la mention indiquant que le produit ne convient pas à l'administration intrathécale. Je crois qu'il y a aussi une mesure d'instruction sur le plan pharmaceutique.

Le deuxième produit est le Méthyl-Gag qui est de la mitoguazone. Le produit est notamment indiqué dans le traitement des lymphomes hodgkiniens, non hodgkiniens et d'autres types hématologiques. Lors de la demande de renouvellement d'AMM, en 2009, il avait été demandé à la firme de faire le ménage dans le RCP de ce produit et de mettre à jour la rubrique 4.4, notamment en rajoutant que le conditionnement de ces spécialités contient du latex qui peut causer, chez les personnes allergiques au latex, des réactions. Il y a aussi une modification de la rubrique « grossesse », de la rubrique 4.7 sur l'aptitude à conduire des véhicules et de la rubrique « préclinique ».

Entre-temps, il y a eu un aller et retour entre la firme (Sanofi) et le GTOH parce que la firme a soumis une demande d'arrêt de commercialisation pour ce produit jusqu'à épuisement des stocks suite à des difficultés récurrentes de production de la substance active et de la fabrication du produit fini et surtout, l'impossibilité de disposer d'une nouvelle production avant un an. Les experts ont été consultés il y a près de deux ans, au sein de deux groupes « hémato » (GELA et GOELAM), sur la nécessité de ce produit. D'après ces deux groupes, ce produit représentait la seule spécialité à base de mitoguazone avec un mode d'action spécifique et qu'il y avait toujours un intérêt dans le traitement de la maladie de Hodgkin, notamment en deuxième ligne.

Entre-temps, la firme a réitéré sa demande. Le GTOH a de nouveau été interrogé et a rappelé la nécessité de maintenir ces spécialités. La firme a renvoyé un courrier informant le groupe des difficultés de production persistantes ; les prochains lots allaient être retardés. Il fallait donc contingenter le stock résiduel possible du produit. Un mail du 12 mai dernier de Sanofi annonçait l'échec de la production de ce produit ; pas de production possible avant le deuxième trimestre 2012. Finalement, le GTOH, lors de sa réunion du mois de mai, a de nouveau été interrogé. Le groupe a convenu que les indications et les utilisations devenaient très rares et que d'autres options thérapeutiques pouvaient désormais être envisagées, contrairement à la première demande, notamment avec un monoclonal de Takeda disponible en France dans le cadre d'essais cliniques ou d'ATU.

Le groupe de travail a statué de la façon suivante : « Dans ce contexte et compte tenu de la rupture imminente annoncée et que toute nouvelle production ne permettait pas une remise à disposition avant le deuxième trimestre 2012, les membres du GTOH prennent acte de l'arrêt de ce produit. Ils n'estiment plus nécessaire de demander au laboratoire son maintien sur le marché ». La DMI ne sert donc à rien ; le GTOH est d'accord pour l'arrêt de commercialisation de ce produit.

**M. VITTECOQ** : Bien. M. LIARD ?

- **Médicaments de prescription médicale facultative**

**M. LIARD** : Cela va être bref. Je n'ai pas grand-chose aujourd'hui. En ce qui concerne l'articaïne, il s'agit d'une demande d'AMM pour du chlorhydrate d'articaïne avec de l'adrénaline au 1/100 000 ou au 1/200 000 indiqué dans l'anesthésie locale ou locorégionale en pratique odonto-stomatologique. Ce dossier est absolument identique à l'ARTINIBSA qui a eu son AMM validée le 23 décembre 2008. On arrive aux mêmes conclusions et nous vous proposons un avis favorable.

**M. BERGMANN** : Je ne comprends rien aux dilutions, mais on avait dit la dernière fois qu'avec la lidocaïne adrénalinée, la dilution au 1/100 000 n'était pas celle qu'il fallait garder ; qu'il ne fallait prendre que du 1/200 000.

**M. LIARD** : Oui, c'était avant les conclusions de...

**M. BERGMANN** : Oui, mais si...

**M. LIARD** : C'est vrai, c'est vrai.

**Evaluateur de l'Afssaps** : C'est tout à fait vrai et c'est un point qu'on a évoqué avec le groupe NPA. Les doses utilisées ne sont pas du tout les mêmes et les indications ne sont pas les mêmes. On a là des produits qui sont uniquement à usage dentaire, alors que le produit que l'on avait la dernière fois était un produit d'anesthésie locale, autres localisations et en particulier cutanée. C'est pour cela que l'on a gardé cette articaïne bien que l'on soit dans une formule avec une concentration en adrénaline de 1/100 000.

**M. BERGMANN** : Mais si cette concentration de 1/100 000 avec de la lidocaïne injectée dans la peau pour une suture risque de donner des réactions adrénérgiques, je ne vois pas pourquoi la même concentration injectée dans une gencive n'expose pas au même risque.

**Evaluateur de l'Afssaps** : La quantité injectée, le volume injecté, donc la quantité totale d'adrénaline, est bien plus faible, à mon sens.

**M. BERGMANN** : Est-on sûr, à la taille des ampoules, que l'on ne risque pas, avec cette concentration, d'injecter des volumes comparables à ceux qui ont suscité l'émoi des anesthésistes ?

**Evaluateur de l'Afssaps** : Je suis tout à fait d'accord, c'est un point fondamental à vérifier : le conditionnement et les quantités injectées.

**M. VITTECOQ** : C'est donc un sursis à statuer ? Il faudrait un sursis à statuer pour éclaircir...

**Evaluateur de l'Afssaps** : La réunion du groupe avait eu lieu avant la discussion sur ce point.

**M. BERGMANN** : C'est peut-être pour cela qu'il faudrait le revoir.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Absolument.

**M. BERGMANN** : Juste pour dire que même vieux et là depuis trop longtemps...

**M. VITTECOQ** : On l'avait vu, on en a discuté avant.

**Evaluateur de l'Afssaps** : Pour que les choses soient bien claires, sur ce dossier, on émet un sursis à statuer, c'est bien cela ?

**M. VITTECOQ** : Avez-vous autre chose, M. LIARD ?

**M. LIARD** : Oui, mais pas grand-chose.

En ce qui concerne l'ascorbate de calcium, on avait fait un commentaire au moment du renouvellement quinquennal en 2009 demandant d'actualiser. Ce dossier avait été étudié par le CRPV de Lyon qui nous propose une rédaction différente pour un certain nombre d'articles qui sont page 753 et suivantes. On est d'accord avec le CRPV de Lyon. On vous propose un avis favorable à la rédaction proposée dans les différents articles du RCP.

**M. VITTECOQ** : M. BERGMANN a un commentaire.

**M. BERGMANN** : C'était juste pour prouver que ma lecture est allée jusqu'à la page 757.

C'est un exemple de ce dont on parle toujours : « hiérarchisation de nos travaux », « ne nous encombrons pas avec des choses inutiles, on a trop de choses à faire ». Est-ce que le CRPV doit vraiment faire un avis défavorable sur la question (on parle de la vitamine C) « Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines » ? On dit « sans objet ». Ah non : « avis défavorable ». Je ne pense pas que la vitamine C soit à risque pour la conduite de machine. Ils se réunissent et ils disent : « Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois aucun effet susceptible d'altérer l'aptitude à conduire (...) n'est attendu avec ce produit ». C'est caricatural du temps perdu.

**M. DIQUET** : Lorsqu'une méthodologie est mise en place, il y a deux solutions : soit, on la suit, soit on l'interprète. La philosophie qui prévalait jusqu'à il y a quelques minutes était que lorsqu'une méthodologie était mise en place, on s'astreignait à la suivre. Il y a donc un côté systématique. Il est vrai que la vitamine C ne nous posait pas trop de problème en matière de pictogramme, mais il n'y a pas de raison, sous prétexte que l'opinion de leader est « on ne parle pas de la vitamine C », de ne pas appliquer à la molécule le même procédé qu'aux autres.

**M. VITTECOQ** : Sauf si un super expert a dit que sur ce dossier, typiquement, on peut s'affranchir des règles.

**M. LIARD** : Maintenant, c'est une procédure standardisée, il y a un libellé standard ; ce qui fait que cela n'est pas chronophage puisque c'est du copier-coller.

Le dernier point est de la même veine. Il s'agit de Humex Allergie Loratadine pour une demande de mise en accès direct de la loratadine. La loratadine est déjà acceptée en accès direct. C'est donc un avis favorable pour nous. Pas de commentaire.

**M. VITTECOQ** : Le copier-coller est quand même du travail pour le secrétariat de la commission et du papier.

**Mme BECCHIO** : Au sujet de ce produit, vous avez noté « Passage en libre accès, limitation de la durée d'utilisation à trois jours ». Est-ce que les conditionnements sont prévus pour trois jours ou pour plus ? Le patient va en reprendre si cela est en libre accès. Pour être logique, il faudrait limiter le conditionnement.

**M. LIARD** : Evidemment, on fait toujours très attention à cela.

**Mme BECCHIO** : C'est comme cela en Angleterre. Ils ont trois, si c'est trois jours.

**M. LIARD** : C'est la même chose. C'est dans un souci d'harmonisation. On fait toujours attention à ce que les conditionnements sont à la durée préconisée.

**M. VITTECOQ** : On va le vérifier ?

**M. LIARD** : Oui, c'est vérifié. C'est fait. M. REVEILLAUD y veille régulièrement, ainsi que Mme BONGRAND. On veille toujours à cela. C'est un point important pour nous.

**M. VITTECOQ** : D'accord. On arrive au terme de la commission. Est-ce qu'on peut considérer que tous les autres dossiers inscrits à l'ordre du jour sont approuvés ? Il n'y a pas de commentaire ? C'est approuvé. Merci à tous.

## MEMBRES PRESENTS :

### Président :

M. Daniel VITTECOQ

### Vice-président :

Mme Véronique ANDRIEU  
M. Jean-François BERGMANN

## MEMBRES TITULAIRES

Mme Véronique ANDRIEU

M Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

M. Jean-François BERGMANN

M. Michel BLOUR (arrivé à 12 H15)

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Robert COHEN

M. Michel DETILLEUX

M. Bertrand DIQUET

M. Jean DOUCET

Mme Anne GAYOT

M. Christian JACQUOT

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Daniel MARZIN

M. Charles MASSON

M. Jean OUSTRIN

M. Jean-Louis PRUGNAUD

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Jean-François SCHVED

M. Daniel VITTECOQ

M. Jean-Michel WARNET

## MEMBRES SUPPLEANTS

M. Jean Dominique DE KORWIN

M. Rémy GAUZIT

M. Bernard ROUVEIX

M. Philippe MAINCENT

M. Alain BAUMELOU

M. Claude THERY

M. Michel GUERBET

Mme Mireille BECCHIO

M. Albert TRINH-DUC

## REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Joël GUILLEMAIN

## PRESIDENTS DES COMMISSIONS

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

### **Membres de droit**

Le Directeur général : Monsieur Dominique MARANINCHI

Le Directeur adjoint : Monsieur François HEBERT

Représentant : Monsieur Philippe LECHAT

### **Direction générale de la sante ou son représentant:**

Mme Gaëlle GERMIGON

### **Invitées : Représentant de l'HAS**