



Commission d'AMM du 5 janvier 2012

VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures 10.

Monsieur VITTECOQ

Merci à tous pour votre présence et de votre assiduité. Je vous souhaite bien entendu une bonne année. Je vous encourage à continuer jusqu'au bout le travail que nous devons réaliser.

Pour ceux qui doutent de la médecine et du progrès, je vous invite à lire le dernier numéro de *The New England Journal of Medicine*, édité hier. C'est le 200^e anniversaire de cette publication. Un ou deux articles sont intéressants au sujet de l'histoire de la médecine et du progrès médical. J'ai cependant regretté de ne pas avoir vu un seul article relatif aux conflits d'intérêts, qui doit certainement exister dans les publications médicales ; cela a d'ailleurs fait l'objet de plusieurs démissions de rédacteurs du *New England* à certaines époques. Au demeurant, il est intéressant d'y voir une page d'histoire de la médecine : la cardiologie est très mise en avant, ainsi que les médecines infectieuses.

Monsieur MARANINCHI

J'ai justement reçu un courrier de ta part au sujet des progrès de la médecine liés aux expertises et au travail conjoint. Je me permets de faire honneur publiquement à tes écrits.

Nous continuons effectivement à avancer au milieu des divers tourments : nous sommes désormais interpellés au sujet des dispositifs médicaux ; c'est le début d'une nouvelle aventure : il est bon de les partager ; vous les connaissez, nous les vivons, elles sont commentées. Nos points faibles doivent effectivement être soulignés, comme ce que nous avons oublié pendant des années. Les médicaments et les produits de santé doivent donc être considérés. Lorsque des problèmes de santé si importants sont soulevés socialement et « socialement », nous sommes tous ici interpellés. Les réflexions, les stigmatisations doivent déboucher sur des progrès et des actions. Entretemps, nous devons nous en saisir.

Au nom de l'Agence, je souhaite mes meilleurs vœux pour cette année à venir au personnel et aux membres de la Commission d'AMM. Nous aurons encore beaucoup de travail à mener ensemble en 2012. En effet, la vie de l'Agence se poursuit, après la promulgation de la loi en 2011, qui va prochainement être mise en application. La nouvelle loi comprendra également le travail que nous menons ici même, avec certains d'entre vous, si ce n'est la totalité.

Je vous adresse mes vœux à titre personnel, mais aussi à titre collectif. En outre, du fait de mes origines corses, je vous souhaite la *pace e salute*, la paix et la santé.

Monsieur VITTECOQ

Tu viens de faire référence au courrier que je t'ai adressé : j'ai en effet été quelque peu remué suite aux dernières réunions de la Commission AMM, ainsi que par la démission du GTA. J'ai ainsi écrit une réflexion très personnelle – je ne sais pas s'il s'agit d'un testament, disons plutôt un éditorial partant de l'histoire de la problématique du VIH, puisque cette année constitue les 30 ans de l'épidémie du SIDA, que j'ai vécu de A à Z, avec quelques autres confrères ici présents. Ce progrès médical – sujet qui m'obsède – est notre seule raison d'être ici, avec la problématique de l'expertise : je ne nie pas la problématique du Mediator ; je ne nie pas la demande de la société, qu'il faut entendre quant à l'absence de liens d'intérêt ; mais dans mon éditorial, qui sera probablement publié dans *Le Quotidien du médecin*, je soulève ces questions qui amènent un débat dans le droit fil de nos précédents échanges au sujet du futur de l'expertise : en effet, lors de la création des différents groupes et commissions de la future Agence, l'évaluation de la compétence devra être assortie de critères dans le cadre de la lutte contre les conflits d'intérêts. En effet, je crains fort que les futurs problèmes qui seront discutés dans le médicament ne soient pas liés à des conflits d'intérêts, puisqu'ils auront entièrement disparu : *a contrario*, la compétence de ces experts sera remise en cause. Ainsi, un nouveau débat se retournera contre eux, puisqu'ils auront été incompetents.

Je suis prêt à transmettre mon éditorial aux services de la communication de l'Agence : des réactions des collègues à ma réflexion personnelle m'intéressent en effet.

Monsieur MARANINCHI

Le beau message de ton éditorial concerne le rassemblement des compétences et des mobilisations.

Monsieur VITTECOQ

Il s'agit effectivement de travailler ensemble.

Monsieur MARANINCHI

Bien entendu. L'absence de cloisonnement enrichit les démarches et le progrès.

Monsieur LECHAT

Avant d'aborder les dernières décisions du dernier CHMP, je vous adresse à tous mes meilleurs vœux pour cette année. Je salue également le Docteur Albin, représentant de la Commission de transparence. Bienvenue.

1. RETOUR D'INFORMATIONS DES DOSSIERS EXAMINÉS PAR LE CHMP LORS DE LA RÉUNION DU 12 AU 15 DÉCEMBRE 2011

Monsieur LECHAT

Je profiterai de ce point pour vous présenter un calendrier récapitulatif des arbitrages récents ou en cours, éléments utiles pour suivre tous ces dossiers.

- Nouvelles AMM

Monsieur LECHAT

Esmya (ulipristal) est un antiprogestatif, ayant une AMM dans le fibrome utérin pour la préparation chirurgicale du fibrome. C'est un traitement de trois mois en pré-opératoire pour améliorer les conditions chirurgicales de l'intervention sur le fibrome : pendant les trois mois, une réduction des saignements et du volume du fibrome est obtenue.

Ce traitement a fait l'objet d'études randomisées versus comparateurs. Les agonistes GnRH sont des analogues de la GnRH (Gonadotrophin releasing hormone) qui diminuent la sécrétion des hormones hypophysaires FSH et LH et induisent ainsi une réduction de la sécrétion ovarienne d'œstradiol. Ils induisent ainsi les symptômes de la ménopause).

L'Esmya a démontré sa non-infériorité en termes de saignements vis-à-vis de la leuproréline, mais cette non-infériorité est moins bien démontrée en ce qui concerne la réduction du volume tumoral. En revanche, ce produit a démontré une nette efficacité vis-à-vis du placebo, notamment concernant la réduction des saignements, les rendant en effet quasiment identiques à une femme sans ménorragie.

En termes de *safety*, le problème qui pourrait se poser avec ce produit est la prolifération sur la muqueuse utérine : en effet, un certain pourcentage de femmes connaît un épaississement de la muqueuse utérine, laissant supposer un effet proliférant. Ainsi, l'usage de ce médicament est limité à trois mois, avec l'indication de préparation à la chirurgie.

Monsieur DOUCET

Il ne s'agit pas d'un médicament miracle. Il a certes obtenu une AMM au niveau européen, mais il sera certainement ensuite recadré par rapport à d'autres, par la Transparence et le reste.

Monsieur LECHAT

Il s'agit d'un nouveau médicament, un antiprogestérone : il n'y en a pas d'autres.

Monsieur DOUCET

Autant pour moi.

Monsieur LECHAT

Ce produit présente moins d'effets secondaires que les agonistes GnRH qui induisent vraiment les syndromes de la ménopause. Avec ce produit, ils sont moindres.

Monsieur VITTECOQ

Il s'agit bien d'un antiprogestatif.

Monsieur LECHAT

Oui.

Monsieur VITTECOQ

Ce sont des produits utilisés dans le traitement des fibromes.

Monsieur LECHAT

Il s'agit d'un agoniste partiel ayant de propriétés antagonistes.

Nous avons ensuite Vepacel. Ce produit est un vaccin H5N1, pré-pandémique, qui agit donc contre la grippe aviaire. Ce dossier est classique, basé sur une réponse sérologique chez les sujets sains remplissant les critères de séroconversion et de séroprotection.

Zelboraf (vemurafenib) est une innovation importante dans le traitement du mélanome métastatique. Vous vous souvenez sans doute d'un médicament voisin visant l'immunité antitumorale, le Yervoy, ipilimumab (anti-CTLA). Il s'agit ici d'un inhibiteur visant le système BRAF (tyrosine kinase inhibitor) chez les patients mutés avec un mélanome. Cette mutation BRAF induit une prolifération cellulaire indépendamment de tout facteur de stimulation tumorale : cet inhibiteur vise ainsi à antagoniser le récepteur BRAF.

Les résultats du Zelboraf sont encore meilleurs que l'ipilimumab : en effet, dans l'essai réalisé *versus* Dacarbazine, la survie augmente de trois mois, le PFS (temps jusqu'à la progression), de quatre mois, contrairement à l'ipilimumab (ce produit impliquait en effet un gain de survie, mais pas en temps jusqu'à la progression). En outre, la tolérance semble meilleure. Ce médicament induit cependant des cancers cutanés, dans les cellules squameuses, dans environ 20 % des cas, ainsi qu'une toxicité hépatique, faisant donc l'objet de surveillances et d'un suivi de cohorte dans le PGR.

Toutefois, ce produit est le deuxième médicament apportant un vrai bénéfice thérapeutique dans cette pathologie, laquelle n'avait pas de médicament véritablement actif en 1^{ère} ligne.

Les conditions de prescription et de délivrance seront identiques à l'ATU de cohorte.

Les résultats avaient d'ailleurs été suffisamment démonstratifs puisque la FDA avait forcé la tenue d'analyses intermédiaires de l'étude de phase 3 afin de finaliser le dossier plus rapidement.

- Extensions d'indications

Monsieur LECHAT

Toutes les Vildagliptines sont ici concernées : Galvus, Jalra et Xiliarx. Ces médicaments détiennent des AMM. L'opération consistait ici en une extension d'indication en monothérapie : ce dossier ne présente pas de nouvelles données : cependant, des nouvelles données de sécurité ont été ajoutées puisque les études ont été menées versus comparateurs actifs (ainsi, contrairement à ce qui est parfois avancé, nous avons trois comparateurs actifs pour trois nouvelles AMM).

La Vildagliptine a donc désormais une indication en monothérapie dans le diabète, à l'instar des autres gliptines, sur une démonstration de non-infériorité par rapport aux sulfamides sur l'hémoglobine 1C et la glycémie. Il s'entend que cette monothérapie ne concerne que les patients intolérants ou ne pouvant supporter la métformine.

Ensuite, Procoralan (ivabradine) qui détient déjà une indication chez les patients coronariens en association au traitement bêtabloquant : il s'agit ici d'une extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque en addition

du traitement standard (bêtabloquant, diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion principalement) pour les patients ayant une fréquence cardiaque d'au moins 75 battements par minute. Cela constitue une petite différence avec l'insuffisance coronaire, puisque la limite est ici de 60 battements par minute. Des discussions se sont tenues au sujet du sous-groupe de patients bénéficiant le plus de cette nouvelle thérapie, puisque je vous rappelle que l'ivabradine est un bradicardisant pur. Il est ainsi logique de retrouver un bénéfice pour les patients plutôt tachycardes au départ et non pas bradicardes.

De nombreuses discussions ont donc eu lieu, notamment pour le traitement bêtabloquant des doses atteintes par rapport à la dose visée de l'AMM. Au final, l'indication a été donnée avec cette limite de fréquence cardiaque à 75 battements par minute.

Monsieur LIÈVRE

Je pense que Claude Théry aurait à cœur de dénoncer le risque avec ce produit n'ayant pas montré d'amélioration de la survie, dans une utilisation comme bêtabloquant, ceux-ci ayant quant à eux montré une amélioration de la survie. Cependant, la titration n'est pas aisée. En mettant les patients sous bêtabloquants, nous sommes en effet souvent contraints de diminuer la dose secondairement, ce qui en effraie certains, qui songent alors à l'utilisation du Procoralan en substitution. Néanmoins, le bénéfice ne porte que sur les hospitalisations.

Monsieur LECHAT

Le produit offre un bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire, sur les événements graves, mais effectivement pas sur la mortalité totale.

Monsieur LIÈVRE

Avec les bêtabloquants, le bénéfice est de 30 % sur la mortalité totale.

Monsieur BERGMANN

Nous l'avons dit, le grand essai a été mal conduit : ces malades ne sont pas bêtabloqués ; en effet, les trois quarts des malades de l'étude ne sont pas ralentis par le bêtabloquant. Certes, l'administration d'un produit améliore leur état. Mais avancer qu'il faut donner *on-top-of* bêtabloquant à des malades qui ne sont pas bêtabloqués est une erreur thérapeutique. Il faut en effet obtenir un bêtabloquage efficace au préalable avant d'éventuellement ajouter le Procoralan.

À ce sujet, le Procoralan n'apporte rien au groupe des malades correctement bêtabloqués : il s'agit donc d'un non-médicament pour des non-malades.

Monsieur LIÈVRE

La firme a insisté sur le fait que nous définissions la dose de bêtabloquant comme la dose maximale tolérée. Or, cela ne veut strictement rien dire, puisque chacun voit la tolérance comme il l'entend. S'il est poussé par des assistants de recherche clinique à inclure davantage, plus de patients intolérants aux doses efficaces de bêtabloquants émergeront alors. Telle a été notre préoccupation dans l'analyse de ce dossier.

Monsieur DOUCET

Je suis très surpris de constater la relative fréquence de prescription du Procoralan, avec ou sans bêtabloquant, chez les personnes âgées. Mais lorsque nous devons réévaluer ce traitement quand des malades sont hospitalisés, nous ne savons pas pour quelle raison il a été administré, ou si le malade bénéficiait de la bonne dose de bêtabloquant ou non, ou si encore il présentait réellement une intolérance ou non. D'autre part, je rappelle que ce produit présente un certain nombre de contre-indications à son utilisation. En outre, je ne détiens aucune preuve objective en ce sens, mais je pense que ce médicament est très largement utilisé. Dans ce cadre, il serait intéressant de se pencher sur l'utilisation de ce produit, sur ses modalités d'utilisation et sur ses indications. Ainsi, une évaluation post-AMM de ce produit devrait être menée.

Monsieur LIÈVRE

Une étude d'observation post-AMM va difficilement permettre de tirer des conclusions. Nous pourrions bien mieux identifier le profil des patients qui reçoivent ce médicament et de déterminer s'il a été bêtabloqué de manière optimale. Cependant, nous savons bien que les bêtabloquants améliorent la survie, mais pas les symptômes. En outre, les patients se plaignent souvent d'être plus fatigués, en dehors des effets indésirables habituels. Cela conduit à des diminutions de dose. Ainsi, certains préfèrent sans doute utiliser le Procoralan.

Monsieur DOUCET

Quid des malades sans inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ?

Monsieur LIÈVRE

Il s'agit d'une aberration. L'insuffisance cardiaque impose un traitement IEC par défaut.

Monsieur LECHAT

Les discussions ayant lieu ici reflètent celles s'étant tenues au niveau européen.

- Point sur les arbitrages européens :

Monsieur LECHAT

Concernant les arbitrages, nous vous diffuserons notre présentation de ce jour, étant très détaillée. Pour ce qui est du calendrier, il est utile de connaître le temps de traitement des différents problèmes posés : en effet, dès lors qu'une décision est prise par la Commission d'AMM, le dossier est toujours traité un an après au niveau de l'Europe.

Le Buflomédil fait l'objet d'un article 107 : il a été lancé suite aux effets indésirables neurologiques et cardiaques. La France a finalement obtenu gain de cause auprès du CHMP. Des discussions ont eu lieu avec la Commission européenne dans ce cadre au sujet du libellé et des raisons de la suspension de l'AMM. En effet, dans le cadre de la législation actuelle, le retrait d'un produit n'est possible qu'avec des effets indésirables dans le cadre de l'utilisation normale du produit. Ainsi, le mésusage et les tentatives de suicide sont exclus, alors que tel était le cas avec le Buflomédil. Nous avons donc rencontré des difficultés dans la rédaction du motif de cette suspension, pour montrer des cas présentant des problèmes cardiaques et neurologiques dans des conditions normales d'utilisation du produit.

Toutefois, la nouvelle directive sur la pharmacovigilance nous départira des difficultés que nous avons rencontrées en l'espèce.

Concernant Pholcodine, nous avons lancé le débat devant le risque d'accident grave d'allergie au curare, et de la relation avec la prise de ce produit suite à la publication de l'équipe norvégienne, ayant observé qu'après le retrait de ces médicaments en Suède et en Norvège, beaucoup moins d'accidents allergiques graves au curare survenaient.

Nous n'avons cependant pas été suivis : l'évidence scientifique n'a pas paru suffisamment solide aux yeux du CHMP. Compte tenu de cette incertitude, l'instance européenne a considéré que des données manquaient au dossier ; dans ce cadre, une étude complémentaire a été demandée avant toute prise de décision. Ainsi, à ce jour, ce produit ne fait pas l'objet de suspension.

Monsieur VITTECOQ

Qui va conduire cette étude ?

Monsieur LECHAT

Elle sera menée par les industriels : dans ce cadre, nous leur avons suggéré de se rapprocher de l'équipe du professeur MERTES de Nancy, un anesthésiste président le groupe de médecins suivant les accidents graves d'anesthésie au curare. Ce groupe s'est en effet proposé d'effectuer cette étude avec des cas témoins. Les firmes doivent s'organiser avec les universitaires de leur choix, charge à eux de contacter cette équipe.

Concernant Orlistat/Alli, son hépatotoxicité avait été soulevée par la France. En juillet 2011, nous avons lancé des procédures d'articles 20 (procédure centralisée) et 31 (concernant les autres procédures et pour la réévaluation du bénéfice/risque).

Compte tenu de la rareté des complications hépatiques graves, la suspension de ce produit n'a pas été décidée par l'Europe. Le débat relatif au caractère sans ordonnance d'Alli n'a pas été remis en cause, alors que la France demandait qu'Alli soit sous ordonnance. Nous n'avons donc pas été suivis.

Monsieur VITTECOQ

Dans quelle proportion le CHMP s'est-il prononcé contre la position française ?

Monsieur LECHAT

La proportion a été large, la France était très minoritaire. La décision a donc été prise à une franche majorité.

Monsieur DETILLEUX

Des discussions ont-elles fait apparaître des précisions relatives aux conditions d'apparition de ces complications, notamment en termes de durée de traitement ou de posologie effective suivie ? Ou bien aucun fait nouveau n'est-il apparu ?

Monsieur LECHAT

Ce dossier ne présentait pas de faits nouveaux : les cas hépatiques graves nécessitant une transplantation sont très rares comme tenu du nombre de patients traités par ce produit, étant en outre associé à d'autres. Un seul cas avec uniquement la prise d'Alli est connu.

Nous avons proposé de mener un complément d'étude expérimentale afin d'apprécier le rôle des toxines bactériennes, lesquelles pourraient en effet être coabsorbées, donnant alors une toxicité hépatique. Dans ce cadre, l'évaluateur avait proposé de travailler sur cette hypothèse et de conduire une étude expérimentale sur la souris, à l'instar de travaux similaires sur des antibiotiques.

Monsieur VITTECOQ

La position du CHMP s'explique en raison du doute.

Monsieur LECHAT

Oui. Le trop faible nombre de cas *versus* leur non-absorption explique la réserve de l'organisme européen. L'hypothèse doit donc être démontrée. Les Anglais ont proposé de mener une étude cas témoin. Nous apprécierons les propositions de la firme dans ce cadre.

Au demeurant, aucune décision de suspension n'a été prise pour ce dossier.

Informations sur des dossiers en cours au niveau européen – Non publiées

Le Multaq (Dronédarone) avait fait l'objet d'une AMM centralisée en 2009. Une réévaluation du bénéfice/risque avait en outre été demandée par la France fin 2010 en raison de son hépatotoxicité. En janvier 2011, le lancement d'un article 20 a été demandé par la France, la Hollande étant le pays rapporteur.

En sus de l'hépatotoxicité de produit, un événement s'est ajouté en juillet 2011, à savoir l'arrêt de l'étude PALLAS dans la fibrillation auriculaire chronique. Je vous rappelle que la Dronédarone est prescrite dans le cadre de la prévention de récurrence de la fibrillation auriculaire non permanente. Un essai a donc été mené dans le cadre de la fibrillation auriculaire permanente, en tentant d'utiliser l'effet bradycardisant, mais il a été arrêté pour cause de surmortalité et de l'augmentation des événements de type accidents vasculaires cérébraux.

Une réunion exceptionnelle du CHMP s'est tenue en septembre dernier : lors de cette réunion d'experts, l'instance européenne a pris la décision de restreindre les indications de la Dronédarone aux fibrillations vasculaires non permanentes avec vérification d'efficacité et arrêt en cas d'intolérance.

Pour les hormones de croissance, l'étude SAGHE avait été connue en décembre 2010 : le débat vient d'être clos lors du dernier CHMP.

Face au risque de surmortalité chez l'adulte traité pendant l'enfance par hormones de croissance (une étude SAGHE à grande échelle a été menée, avec un suivi de plus de 15 ans, avec plusieurs milliers d'enfants traités devenus adultes), nous avons lancé une information de prudence, du fait de la relation dose/effets sur le risque de surmortalité suggéré par cette étude.

Des débats ont eu lieu en CHMP au sujet de la méthodologie en œuvre dans l'étude SAGHE : le résultat certes significatif sur la mortalité pas été retenu. Des études complémentaires à l'échelon européen sont requises, lesquelles vont avoir lieu avec l'étude SAGHE et les données de morbidité de l'étude SAGHE

française. En effet, seules des données de mortalité totale sont connues à ce jour, non pas des données de morbidité sur le nombre de cancers et d'hémorragies cérébrales chez l'enfant.

Le principal problème posé par l'étude SAGHE concerne la difficulté de conclure sur la relation dose/effets : le niveau de dose donnée n'est pas certain en réalité, n'étant pas documenté de manière précise. En outre, et même surtout (ce qui est intéressant d'un point de vue méthodologique pour les études futures), le groupe contrôle a été la population générale. Il est en effet impossible de bénéficier d'un groupe contrôle placebo, étant éthiquement infaisable. Puisque la petite taille est un facteur de risque de surmortalité – cela a en effet été bien démontré dans l'étude –, la correction pour la taille n'a pu être effectuée dans la cohorte des enfants traités par l'hormone de croissance, non pas dans le groupe contrôle. Ainsi, les méthodologistes ont expliqué que la relation dose/effet ne peut donc pas être valide dans la mesure où la correction de taille ne peut pas correctement être faite. Ainsi, le CHMP ne peut pas formellement retenir le résultat, lequel a donc besoin de données complémentaires.

L'instance a donc conclu que le bénéfice/risque du traitement par hormone de croissance reste favorable. L'étude de mortalité et de morbidité par les investigateurs français est en cours : son bilan sera connu en fin d'année 2012. La France considère que si le bénéfice reste favorable, la prudence est de rigueur, les données à long terme devant être consolidées.

Monsieur VITTECOQ

À quelle date l'ensemble des résultats sera-t-il connu ?

Monsieur LECHAT

En cette fin 2012.

Monsieur DOUCET

À moins que le CHMP entende apprendre leur métier aux « méthodologistes » français, ce dossier n'est pas cohérent : en effet, les données étaient claires pour les doses hors AMM. Je ne comprends pas. La France n'a pas la même vision de ces molécules que l'Europe. La Commission AMM ici réunie peut alors se demander quelle est son utilité. Des réunions SAGHE ont eu lieu. Chacun connaît le fort lobbying vis-à-vis des hormones de croissance pour des enfants n'ayant pas nécessairement l'indication : nous le savons. Cependant, nous ne devons pas oublier que des enfants ont eu des hémorragies cérébrales, dont on ne connaît pas très bien l'origine en physiopathologie. L'étude qui nous avait été présentée était pourtant très claire à ce sujet. Arguer l'absence de groupe témoin s'applique à toutes les molécules ; les études de la CNAMTS pourraient entièrement être remises en cause dans cette logique. L'Europe est dans un attentisme qui me semble dangereux.

Monsieur LECHAT

Je ne suis pas d'accord. L'argument « méthodologiste » est pertinent : si le groupe contrôle n'est pas valide, les données ne sont pas cohérentes. La petite taille des enfants est un facteur de risque de surmortalité, risque mal connu, étant probablement associé à des pathologies rares et inconnues. Le plus grand nombre d'hémorragies cérébrales (sept *versus* deux) ne tient pas si le groupe contrôle n'est pas valide. En outre, le nombre de décès par hémorragies cérébrales était une petite partie des 90 décès ; or une grande partie de ces décès n'étaient pas documentés. 10 % de la mortalité totale concernaient les hémorragies cérébrales et les cancers. Dans ce cadre, le CHMP demande donc des données scientifiques solides avant de lancer un message d'importance considérable. Dans une logique de prudence, il apparaît à ce jour que les évidences

sont insuffisantes pour dire que le bénéfice est négatif : donc il demeure positif. Les résultats seront connus à la fin de l'année 2012. Pour l'heure, chacun est invité à respecter les doses de l'AMM.

Monsieur DOUCET

Notre but ici ne consistait pas à retirer les hormones de croissance du marché, mais d'alerter de leur utilisation dans des doses non reconnues par l'autorisation de mise sur le marché, ce qui comporte en effet des risques. Le retrait aurait été une autre décision. Dans le cadre qui nous occupe, nous avons une très bonne opportunité de rappeler qu'il n'est pas possible de faire n'importe quoi.

Monsieur LECHAT

Nous l'avons clairement rappelé au niveau français : les doses de l'AMM doivent être respectées.

Monsieur VITTECOQ

L'Agence a en effet œuvré en ce sens : l'Europe a la même position. La question demeure cependant complexe. Le terrain sous-jacent est ici la difficulté. Le problème de l'hormone de croissance concerne essentiellement le respect des AMM.

Monsieur ARMENGAUD

Nous avons des enfants en déficit de croissance, cas étant documentés, explorés sur des éléments cliniques, bénéficiant de doses que nous pouvons considérer comme physiologiques. Mais toute une autre population d'enfants de petite taille reçoit des doses nettement supérieures, où nous voyons des dérapages, notamment sous la pression des familles, ces enfants étant beaucoup moins explorés que les premiers. Les enfants de taille inférieure ayant moins de déviations standards sont pour certains mis sous hormone de croissance.

Monsieur VITTECOQ

Ce sujet relatif aux hormones de croissance pourrait revenir ultérieurement à l'ordre du jour de la présente Commission. La Communication de l'Agence sur ce risque a-t-elle abouti à une modification du comportement des médecins à ce sujet ? Les enfants de petite taille qui reçoivent ce produit sous la pression des familles présente des risques, peut-être pas avérés, mais qui inquiètent : cependant, si les usages demeurent identiques, la communication de l'Agence aura été inutile.

Monsieur LIÈVRE

Ce sujet est intéressant d'un point de vue méthodologique. En effet, nous nous retrouvons toujours devant le même problème. Nous ne parvenons jamais à ajuster correctement si une confusion par indication est caractérisée. Tel est précisément le cas ici, avec effectivement une confusion par indication. Le lien entre le risque d'événements et la décision de traiter – et même éventuellement la dose – est avéré. Dans ce cadre, les études d'observation sont mauvaises : elles sont biaisées. Nous ne sommes jamais sûrs que le résultat corresponde à la réalité. Nous retrouvons dans une situation où les médicaments ont été fort mal évalués. En effet, nous avons toujours mené les évaluations sur la vitesse de croissance pendant des durées limitées. Les enfants n'ont pas été suivis de manière prospective et randomisée jusqu'à leur taille adulte, afin d'apprécier la taille gagnée. Seules des extrapolations ont été faites.

Monsieur VITTECOQ

Si nous avons procédé ainsi, les AMM ne seraient accordées que maintenant.

Monsieur LIÈVRE

Nous aurions cependant dû poursuivre le suivi : nous avons fait des extrapolations, autant de cotes mal taillées. Ce faisant, nous avons perdu toute opportunité de connaître la sécurité à long terme de ces produits puisque nous n'avons pas suivi les enfants de manière prospective jusqu'au bout.

Evaluateur de l'Afssaps

Je tenais à rassurer la Commission : l'Europe a pris la mesure des résultats de cette étude comme Monsieur Lechat vient de fort bien l'expliquer. Le message à ce stade de la connaissance et de l'interprétation des données est la prudence pour l'utilisation des hormones de croissance et un rappel aux prescripteurs que ces médicaments doivent être utilisés dans le cadre des indications validées par les organismes de santé, avec les doses validées par les études de l'AMM. Les investigateurs de l'étude ont été rencontrés par l'Agence. La communauté scientifique et les prescripteurs ont cependant été avertis : ils ont en effet pris la mesure de l'utilisation de ce produit, dépassant en effet largement les indications, au vu de la pression exercée par les familles. Dans ce cadre, une utilisation raisonnable et raisonnée de l'hormone de croissance doit être en œuvre dans le cadre de pathologies avérées pour lesquelles ce type de molécule présente une utilité : tel est le message de l'Europe auprès des associations de patients, des familles et des prescripteurs que je tenais à vous apporter.

Monsieur VITTECOQ

Nous étions convaincus que le rapport bénéfice/risque de l'hormone de croissance doit demeurer favorable. Le problème concerne effectivement le mésusage.

Monsieur PRUGNAUD

Concernant un des points soulevés plus tôt relatif à la méconnaissance des doses parfois employées, je regrette que de tels produits issus du génie génétique n'aient pas valu l'imposition d'une traçabilité, comme pour les médicaments dérivés du sang. Nous avons déjà soulevé ce problème à propos des biosimilaires qui arrivent en grand nombre sur le marché : nous devons prendre une décision pour ces types de produits, afin de bénéficier d'une traçabilité pour connaître les doses qui sont employées. Nous aurions en effet des informations beaucoup plus précises si nous avions mis en place un tel suivi.

Monsieur DOUCET

Cela avait été prévu.

Madame BONGRAND

Nous l'avions effectivement demandé.

Monsieur LECHAT

Concernant Norditropine, un arbitrage avait été demandé par le CMDh, comité coordonnant les reconnaissances mutuelles et décentralisées, pour une extension d'indication dans le syndrome de Prader-Willy, étant un déficit en hormone de croissance et une obésité.

L'extension d'indication a été refusée, car il n'y avait pas d'étude contrôlée, et au titre d'un problème vis-à-vis de la réglementation des biosimilaires.

Pour le Fer injectable, ce point concerne un referal récent (lancé en décembre 2011) relatif à des risques d'allergie et de toxicité chez la femme enceinte avec des fers injectables, surtout associés au Dextran. En réalité, l'arbitrage est large, puisque concernant l'ensemble des fers injectables.

L'arbitrage a été lancé en décembre, opération consistant à poser un certain nombre de questions à la firme. Il s'agit à vrai dire de questions relativement standards pour ces arbitrages, relatives au statut des produits dans les différents pays, leurs AMM, leurs indications, leur niveau de ventes, leurs données d'efficacité et de sécurité, et au rapport d'évaluation du bénéfice/risque.

Les réponses sont attendues en avril 2012, l'opinion du CHMP sera connue au mois de juin.

Au niveau national, dans l'attente, nous n'avons pas pris de décision de suspension : nous informons les professionnels par une simple communication sur le site Internet de l'Agence. Je ne pense pas que nous enverrons des courriers aux professionnels de santé à ce sujet.

Monsieur BAUMELOU

Une prescription autorisée jusqu'à la posologie d'un gramme par administration à l'usage en ville. Qu'en est-il ? Reste-t-elle en prescription en ville ou tout le monde est-il rapatrié à l'hôpital ?

Monsieur VITTECOQ

Je pense que nous avons aligné la prescription sur les autres.

Monsieur BERGMANN

Je ne pense pas que cela soit passé dans les faits : le fer injectable fait en effet l'objet d'une pression outrageuse des industriels, notamment auprès des structures chirurgicales et d'orthopédie réglée, pour que les malades reçoivent leur injection en ville. Pléthores de recommandations sont publiées pour le fer injectable en ville avant ou après l'intervention. Cela me conduit à un commentaire général : nous ne pouvons pas séparer nos décisions relatives au bénéfice/risque de celles s'agissant du bon usage. Nous avons légitimement accordé l'AMM au fer injectable puisque nous avons vu arriver des produits sans Dextran, ce dont nous nous félicitons, diminuant en effet les risques allergiques. Cependant, ce progrès thérapeutique conduit à un mésusage et à un abandon du fer oral chez certains malades sous couvert de la pseudorapidité du fer injectable. La fin de l'histoire est probablement délétère en termes de bon usage.

Monsieur VITTECOQ

Une discussion relative à l'alignement serait pertinente dans ce cadre.

Madame BONGRAND

L'alignement de toutes les présentations avait été demandé. Nous avons en effet évoqué ce point en groupe de travail « Conditions de prescription et délivrance » (CPD).

Monsieur BERGMANN

Cependant, j'ai vu encore la semaine dernière des prescriptions de fer injectable en ville : l'alignement n'est donc pas entré dans les pratiques.

Madame BECCHIO

Nous l'avions demandé, mais cela n'est effectivement pas suivi d'effets.

Monsieur VITTECOQ

La réponse sera fournie lors de la prochaine Commission d'AMM.

Monsieur LECHAT

Pour Métoprolol, il s'agit de l'arbitrage européen relatif à la contre-indication chez l'enfant de moins de 18 ans faisant suite à notre décision à ce sujet. Dans les faits, cet arbitrage porte sur la contre-indication du Métoprolol chez l'enfant, mais aussi chez le sujet âgé, ainsi, l'enfant et l'adulte sont concernés.

Cette opération consiste donc en une révision du bénéfice/risque. Une liste de questions a été adoptée en décembre 2011.

Pour Méprobamate, les AMM de ce produit avaient été suspendues en France, suite à la décision de la Commission en juillet dernier, pour une prise d'effets en ce mois de janvier afin de permettre aux médecins d'organiser correctement le sevrage, en leur donnant suffisamment de temps pour ce faire. Le retrait est prévu pour le 10 janvier 2012, dans quelques jours.

Cet arbitrage a été déclenché au titre de l'article 107 (puisque'il s'agit d'un problème de risque) en juillet dernier.

Concernant Protélos, il s'agit ici d'une AMM européenne. Suite aux analyses d'événements thrombo-emboliques veineux et de DRESS syndrome, nous avons demandé la réévaluation du bénéfice/risque, donc dans le cadre d'un article 20 (procédure centralisée, la Suède étant ici le pays rapporteur).

Monsieur LIÈVRE

Nous nous trouvons encore ici dans un cas où l'évaluation dans les conditions actuelles est impossible sans un essai randomisé comparant Protélos à un bisphosphonate. En effet actuellement, nous avons des alertes dans l'AMM : dans ce cadre, nous devons éviter de donner ce médicament aux personnes présentant des hauts risques de thrombose. Nous ne pouvons donc pas mener une comparaison au bisphosphonate sur le risque de thrombose : cela est absolument impossible ; nous ne pourrions en effet jamais ajuster correctement. Seul un essai randomisé comparant au bisphosphonate nous apportera la réponse à la question que nous nous posons. Quant au DRESS syndrome, il s'agit d'une question de pharmacovigilance classique qui peut être résolue de cette façon.

Monsieur BERGMANN

Les données sur la thrombose sont connues puisque l'essai contrôlé montre une augmentation du risque relatif avec un cas pour 2000. Nous détenons donc pour les thromboses veineuses les données des essais. Si nous voulons en savoir plus sur les DRESS, il nous suffit de coupler les nouvelles prescriptions de Protélos avec le PMSI dans le cadre des DRESS syndromes, qui apparaissent en effet toujours dans les deux premiers mois suivants le début du traitement au Protélos. Il suffit de déterminer combien de malades ont été hospitalisés pendant cette période pour une maladie dermatologique, puis de coupler les données avec les ordonnances pour avoir les résultats. La procédure est d'une grande simplicité.

Monsieur LIÈVRE

Je suis entièrement d'accord pour ce qui est du DRESS syndrome. Cependant, le problème de la thrombose provient du fait qu'elle a été évaluée par rapport au placebo, mais ne connaissons pas à l'heure actuelle les effets en regard du bisphosphonate.

Monsieur BERGMANN

Nous avons des milliers de malades dans les essais contrôlés *versus* placebo du bisphosphonate : nous pouvons aisément connaître l'incidence des TVP avec les bisphosphonates, ces derniers médicaments n'étant en outre pas nouveaux. Je ne pense pas que nous trouvions des thromboses veineuses dans le RCP des bisphosphonates, alors qu'elles existent dans le RCP du Protélos.

Monsieur LECHAT

Effectivement, nous devons pouvoir avoir cette interrogation *via* le PMSI sans trop de difficultés.

Monsieur BERGMANN

Mon premier courrier relatif au Protélos était à ce sujet. Les DRESS syndrome apparaissent dans les deux mois qui suivent le début du traitement. Il suffit de prendre en compte 10 000 malades. Souvenez-vous, lorsque le laboratoire Servier avait été ici présent, nous leur avons demandé combien y avait-il de nouveaux malades par an, ils nous avaient répondu 100 000. Avec 10 000 malades, le nombre d'hospitalisations est de l'ordre de quelques dizaines. Ainsi, remonter au PMSI de quelques dizaines de personnes hospitalisées afin de déterminer s'il s'agit d'un cor aux pieds ou d'une dermatose bulleuse est aisé. Si nous avons alors dix cas entrant dans le cadre du risque de DRESS syndrome, cela nous prouverait que les taux sont alors supérieurs aux taux présents dans la littérature à ce sujet.

Monsieur LIÈVRE

Le groupe PGR avait proposé ce mode opératoire.

Monsieur LECHAT

Cela sera effectivement le cas pour les DRESS syndrome. Il s'agit uniquement d'une question d'organisation et de délai. Cependant, le *referral* ne porte pas sur les DRESS mais sur le risque de thrombose veineuse.

Monsieur LIÈVRE

Les données dans l'évaluation de Protélos sont connues. Nous constatons effectivement une augmentation du risque de thrombose veineuse dans les essais de développement de ce produit. Cependant, mener une étude d'observation sur un million de personnes à l'heure actuelle ne sert à rien : elle sera en effet entièrement biaisée, en ayant en outre toutes les chances de ne montrer aucun excès de risque puisque nous avons évité d'administrer ce produit à des personnes présentant *a priori* des risques de thrombose.

Monsieur LECHAT

Concernant Aliskiren, ce produit bénéficie d'une AMM centralisée depuis 2007. Une alerte a été prononcée en décembre 2011 sur un essai (l'Aliskiren est un inhibiteur de synthèse de rénine dont l'AMM est dans l'hypertension) : l'arrêt de l'étude ALTITUDE a été décidé en décembre 2011, vaste étude chez plusieurs milliers de patients diabétiques, en association avec l'IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensin II, une analyse intermédiaire ayant en effet montré un sur-risque d'accidents vasculaires cérébraux et d'insuffisance rénale sévère.

Le DCMB a donc décidé de stopper l'étude. Les discussions avec le laboratoire Novartis nous ont conduits à nous pencher à nouveau sur ce dossier. Dans ce cadre, une procédure d'article 20 a été lancée par la Commission européenne afin d'évaluer le bénéfice/risque : une série de questions a été posée en urgence à la firme, comprenant des demandes d'information supplémentaire. Le prochain CHMP sera le théâtre de discussions à ce sujet, afin de déterminer du devenir de cette AMM. Le problème concerne l'association du produit aux IEC et ARA II altérant la fonction rénale d'une part connue et manifestation des risques de complication cardiovasculaires paradoxale chez les diabétiques.

La position française dans ce dossier est la suivante : le CHMP a suivi les données disponibles par l'étude ALTITUDE, ainsi, le produit ne doit pas être donné aux patients diabétiques en association avec les IEC ou ARA II. La France a une position plus large par précaution : pour l'heure, il convient de ne pas initier de nouveau traitement dans l'attente d'une meilleure information.

Monsieur BAUMELOU

Lorsque deux antagonistes de l'angiotensine II sont associés, le risque de détérioration de la fonction rénale s'en voit augmenté : nous l'avons vu avec l'association ARA II/IEC. Ainsi, associer Aliskiren et ARA II ou l'IEC n'est pas un choix heureux.

Monsieur THERY

Cela est probablement encore plus vrai pour le diabétique. Cependant, pratiquement seule cette population est concernée.

Monsieur LECHAT

Nous parlons ici des diabétiques à hauts risques, puisque les critères d'inclusion concernaient les diabétiques sous IEC ou ARA II, mais avec néphropathie ou antécédents cardiovasculaires, des malades à haut risque donc.

Monsieur BAUMELOU

50 % de nos patients insuffisants rénaux chroniques sont diabétiques.

Monsieur THERY

Deux tels produits, inhibiteurs de la rénine IEC et ARA II ou l'Aliskiren en complément, ne peuvent pas être associés, sous peine de présenter des risques. La seule indication est l'insuffisance cardiaque sévère. Dans l'hypertension artérielle, il est impossible d'utiliser deux de ces produits. Avec trois médicaments, il était certain d'aller au-devant d'ennuis.

Monsieur LECHAT

Seuls deux produits sont utilisés, avec l'IEC ou ARA II.

Monsieur THERY

Fort bien. Mais il serait temps que les professionnels de santé comprennent que deux tels produits ne peuvent être associés en dehors de cas très particuliers d'insuffisance cardiaque sévère. Nous voyons en effet parfois des hypertendus traités par un IEC avec un ARA II, ce qui conduit quasi systématiquement à des ennuis.

Monsieur LECHAT

Nous prendrons au demeurant la décision finale lors du CHMP du mois de janvier. Ici, l'ensemble de l'indication est en jeu.

Informations sur des dossiers en cours au niveau européen – Non publiées

Monsieur LECHAT

Pour Orphacol, ce produit est passé devant le Standing Committee de la Commission européenne : l'Orphacol est un médicament orphelin dans un défaut de synthèse de sels biliaires, concernant 200 enfants en Europe. Le CHMP avait accordé une AMM à l'unanimité sur un dossier essentiellement bibliographique. La Commission européenne a contesté cette décision, puisque mêlant un dossier basé sur un usage bien établi, indiquant donc que toutes les données sont disponibles, mais assorti de conditions exceptionnelles, signifiant que les données sont insuffisantes : la Commission européenne trouve cette décision contradictoire. Le CHMP a confirmé cette décision semblant effectivement contradictoire, mais s'agissant de santé publique, l'organisme entend que les enfants soient traités. Le Standing Committee a voté ensuite contre la décision de la Commission européenne, laquelle a le droit de ne pas prendre de décision dans ce contexte. Dans les faits, la situation en est au statu quo, l'Ophacol n'a donc pas d'AMM à ce jour.

Pour Nimésulide, ce dossier est maintenant ouvert depuis plus de cinq ans. Une majorité favorable au maintien du produit s'est dégagée en CHMP, mais avec une petite majorité : or la majorité qualifiée est nécessaire pour refuser un médicament au Standing Committee, ce qui n'est pas advenu. Ainsi, nous sommes dans l'attente de la décision de la Commission européenne. La question consiste à déterminer si nous demeurons sur les indications actuelles ou si elles sont modifiées.

Concernant Pioglitazone, nous sommes en attente de la publication de la décision de la Commission européenne : le CHMP a en effet modifié le libellé de l'AMM, indiquant qu'il s'agit d'une deuxième ou troisième intention chez le diabétique. La Commission européenne a proposé le vote par procédure écrite au Standing Committee, qui s'est exprimée pour cette proposition. Nous attendons donc la publication de la décision de la Commission.

Monsieur VITTECOQ

Nous constatons le rôle de plus en plus important de la Commission européenne, remplaçant notre Conseil d'État au niveau national, et arbitrant de plus en plus de décisions relatives au CHMP.

Monsieur CLAUDE

Les décideurs européens entrent en effet de plus en plus dans l'intervention dans les domaines économique-juridiques. En effet, le traité de Rome implique la libre circulation des produits : plus ce processus devient complexe, plus la Commission européenne se sent concernée. N'oublions pas que la Directive pilote de la réglementation du médicament (Directive 65/65 adoptée en 1965) n'avait pas été prise pour des motifs de santé publique, mais pour la libre circulation des produits.

Monsieur LECHAT

Deux autres *referral* sont en cours. Nous avons discuté des ergotés lors de la dernière Commission d'AMM, concernant une dizaine de produits. Nous avons envoyé un courrier à l'EMA dans ce cadre, pour une demande de réévaluation du bénéfice/risque de ces produits. Dix *referral* supplémentaires vont être lancés. Nous attendons la réponse de l'EMA, afin de connaître le calendrier.

Concernant Tanakan, nous n'avons pas pris de décision pour l'heure : le bénéfice/risque est défavorable, mais en l'absence de risque et de bénéfice, ce qui est une situation quelque peu particulière, différente des ergotés (présentant en effet un risque, mais aucun bénéfice). Pour le Tanakan, nous avons lancé une procédure contradictoire avec la firme afin de connaître sa réaction : à l'issue de la procédure contradictoire, nous apprécierons ce qu'il convient de décider au niveau national, rien n'ayant encore été entrepris au niveau européen à ce jour.

Monsieur ALBIN

Le vémurafénib a obtenu l'AMM, mais il est me semble qu'il ne s'agit pas d'une AMM mutationnelle dirigée ; *a priori*, dans le libellé de l'AMM, il n'est pas précisé que le patient doit être muté V600E. Est-ce vrai ?

Evaluateur de l'Afssaps

L'indication ayant été octroyée est limitée aux mutations V600.

Monsieur ALBIN

Alexandre m'a précisé par mail que « *l'AMM est conditionnelle avec notamment l'obligation de soumettre des données plus matures en survie. Il a également été décidé qu'il restait impossible en pratique de limiter à la seule mutation V600E, le test cobas n'étant pas assez spécifique* ».

Evaluateur de l'Afssaps

Une discussion s'est tenue quant au fait de limiter au BRAF V600 : à l'intérieur des différents essais cliniques, nous avons différents types de mutations V600. Le débat a porté sur la limitation uniquement au V600E ou aux autres V600. La décision prise consiste à ne pas limiter aux mutations V600E (les plus fréquentes) mais élargir à toutes les V600.

Monsieur DOUCET

Je tenais à vous faire part d'un courrier que j'ai reçu le 9 décembre de la part d'un laboratoire : « *Suite au récent retrait du marché de certains anxiolytiques, j'ai le plaisir de vous rappeler la disponibilité de Seresta 10 mg et Seresta 50 mg. Je vous rappelle les indications thérapeutiques...* ». Que fait l'Afssaps ? L'Agence comprend une Commission de la publicité. Je trouve scandaleux de laisser passer ce genre de procédé. L'Afssaps est nécessairement informée de ce sujet : je ne pense pas être le seul à avoir reçu ce courrier. J'ai le sentiment que nous ne sommes pas toujours efficaces en la matière lorsque nous voyons les résultats au niveau européen, mais nous devons parvenir à contrôler la situation sur notre territoire.

Monsieur LECHAT

À qui ce courrier a-t-il été envoyé ?

Monsieur DOUCET

Aux prescripteurs. Le courrier contient la phrase suivante : « *ces indications font de Seresta une alternative thérapeutique pour assurer la continuité du traitement de vos patients dans les pathologies citées ci-dessus* ».

Evaluateur de l'Afssaps

La Direction générale de l'Afssaps est informée de ce point.

Monsieur DOUCET

Que comptez-vous faire ?

Evaluateur de l'Afssaps

Je ne sais pas encore ce que le Directeur général va décider vis-à-vis de cette information.

Monsieur DOUCET

Je demande que le Directeur général puisse nous répondre rapidement à ce sujet, par exemple lors de la prochaine Commission AMM.

Monsieur BERGMANN

Le retrait de l'Equanil, en raison d'un mauvais rapport bénéfice/risque, n'implique pas le retrait des benzodiazépines. Nous savons que les malades ayant besoin d'anxiolytiques, légitimement ou illégitimement, vont recevoir un médicament de substitution, tel est d'ailleurs notre souhait. En retirant un produit, l'Afssaps n'a pas décidé de retirer les anxiolytiques du marché français. L'industriel profite de cet événement pour faire la publicité de ses produits, selon la loi du marché. Nous devons vérifier que le cadre de la loi sur la publicité soit bien ici respecté, mais je m'étonne de cette question posée ici. Les malades sous Equanil vont passer à une benzodiazépine, ce qui est préférable à la valériane.

Madame BECCHIO

Nous aurions pu profiter de cette occasion pour communiquer à nouveau au sujet des benzodiazépines et de leur usage trop intensif en France : la France est en effet championne d'Europe de prescription des benzodiazépines. Il aurait été utile que l'Agence rappelle les règles de bon usage de prescription de ces produits.

Evaluateur de l'Afssaps

Un travail est en cours au sujet des benzodiazépines : un rapport va en effet bientôt être publié sur l'utilisation des benzodiazépines. Un certain nombre d'actions sont prévues en 2012.

3. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Monsieur VITTECOQ

Concernant Caprelsa (Vandetanib), nous avons évoqué ce médicament dans le cadre du cancer médullaire de la thyroïde, vous ne serez pas surpris que le groupe propose de le réserver aux oncologues.

Monsieur ALBIN

Le premier intervenant du cancer médullaire de la thyroïde est rarement l'oncologue : les trois décideurs importants dans ce cadre sont l'endocrinologue, le médecin nucléaire et le chirurgien. Je ne suis en outre pas certain que tous les endocrinologues aient une qualification en oncologie. Ainsi, cette proposition de restriction aux oncologues – profession peu concernée par ce cancer dans la vie courante – me semble peu pertinente. Étant moi-même oncologue, je ne vois que rarement ce cas dans le cadre de mon activité. Les professionnels spécialisés en oncologie médicale sont effectivement utiles avec l'arrivée des nouveaux médicaments (thérapies ciblées) mais ils doivent travailler en collaboration avec l'endocrinologue, le médecin nucléaire et le chirurgien. Il suffit de consulter les RCP liées aux tumeurs thyroïdiennes, qui rappelle bien que le trio majeur est le chirurgien, le l'endocrinologue et le médecin nucléaire.

Evaluateur de l'Afssaps

Le problème de ce produit est le suivant : le bénéfice existe uniquement en termes de survie sans progression, mais pas sur la survie globale. Le bénéfice existe, mais il n'est cependant pas majeur, sans bénéfice sur la plupart des symptômes. En revanche, la tolérance est un problème majeur, avec des effets marqués de prolongation de l'intervalle QT avec des cas torsades de pointe pendant les essais portant sur des effectifs plus larges (dans d'autres indications).

Monsieur VITTECOQ

Les complications de ce produit étaient majeures sur le QT.

Evaluateur de l'Afssaps

Effectivement. Le problème de QT est majeur, à tel point que la FDA donné l'AMM mais avec des conditions de prescription de délivrance drastiques (du type Thalidomide). Le problème de la sécurité d'emploi de ce

produit est important. Dans ce cadre, nous avons discuté du bénéfice/risque au niveau européen avec les SAG cardiologie et oncologie, qui souhaitent réserver ce produit à ces centres spécialisés d'oncologie traitant ce type de cancer et familiarisés avec le suivi cardiologique du QT, dans chacun des pays. La non-prescription autorisée à d'autres spécialités traduit donc cette volonté de prescription limitée à des centres d'excellence, dans la mesure où les patients concernés sont vus dans quelques centres sélectionnés dans chaque pays.

Monsieur ALBIN

Vous risquez cependant d'exclure de cette prescription des professionnels qui rencontrent réellement ces malades.

Monsieur VITTECOQ

Ce dossier a fait l'objet d'une présentation lors de la dernière Commission d'AMM, pour lequel nous sommes dans une procédure centralisée : nous avons cependant tous conclu que ce produit est une avancée thérapeutique, mais nous sommes restés perplexes puisque très peu de patients sont concernés : le bénéfice ne peut pas être nié, mais l'usage est complexe. La stratégie du groupe CPD consiste à prendre des créneaux de prescription étroits, pendant un an ou deux. Si le QT s'avère rassurant, la prescription pourrait ensuite être élargie. Ici, le nombre de patients est limité, de l'ordre d'une centaine il me semble.

Evaluateur de l'Afssaps

Effectivement. Nous avons par ailleurs demandé dans le cadre de l'AMM conditionnelle une étude touchant 60 % des patients traités afin de clarifier le bénéfice chez les patients RET négatif, pour lesquels très peu de données sont disponibles. Le centre de Villejuif est l'un des centres d'excellence ayant recruté énormément de patients dans l'étude pivot : pour cette étude d'AMM conditionnelle, le statut RET de ces patients devra être testé, en ayant recours à des plateformes spécialisées. Dans ce cadre, la restriction de ce produit aux oncologues de ces centres d'excellence, centralisant pratiquement tous les patients qui pourront être traités, paraît en effet logique.

Monsieur RICHE

Il s'agit d'une nouvelle stratégie : elle est délicate. Un nouveau parcours de soins est également prévu. Classiquement, un groupe de spécialistes prenait en charge ces cas. Cette nouvelle stratégie, extrêmement délicate, entraîne un nouveau parcours de soins, en incluant désormais les oncologues hyperspécialisés en raison de cette nouvelle approche.

Monsieur VITTECOQ

La France compte trois centres experts, dont l'un à Villejuif et deux autres centres en province. Gageons que cette innovation soit concluante.

Monsieur DIQUET

Je ne comprends pas la phrase suivante : « *mutation réarrangée au cours d'une transfection* » en page 5 du document. Quel est son sens ?

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agit d'une traduction de " *Rearranged during Transfection (RET) mutation...* "

Monsieur DIQUET

Certes, il s'agit à l'évidence d'une traduction.

Evaluateur de l'Afssaps

La traduction pourrait peut-être effectivement être améliorée. Le terme RET (*mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET)*) est introduit en rubrique 4.1 et n'est pas toujours détaillé dans le reste du RCP, où l'acronyme « RET » est plus souvent utilisé dans le texte traduit. Mais je suis preneuse de toute autre proposition de traduction.

Monsieur ALBIN

Je suis d'accord avec cette notion de centre expert et de RCP, mais le libellé vous expose à un risque : un oncologue n'ayant jamais rencontré le cancer médullaire de la thyroïde pourrait prescrire le vandetanib.

Monsieur VITTECOQ

Nous ne pouvons pas restreindre ce produit aux oncologues et aux endocrinologues. En effet, cette spécialité n'existe pas.

Monsieur ALBIN

Il serait opportun de préciser la nécessité de passer par un centre expert ou une RCP.

Monsieur VITTECOQ

Tel est toujours le cas : le passage en RCP est ici obligatoire, en application de la loi. Dans ce contexte, il serait d'ailleurs judicieux d'affiner les spécialités à l'avenir. En effet, le groupe CPD fait face à une difficulté, avec des spécialités ordinales, oncologue, endocrinologue : le diabétologue n'existe en effet pas, ce qui est un vaste problème compte tenu de la difficulté du diabète, et de tous les médicaments dans cette maladie. Le métier d'infectiologue n'existe pas non plus : sa création serait judicieuse à mon sens. Le métier d'urgentiste n'existe pas. À ce propos, j'ai notamment été déçu qu'à l'issue des Assises du médicament, la question n'ait pas évolué à ce sujet.

Evaluateur de l'Afssaps

Le libellé européen est le suivant : « *Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde et dans l'utilisation des médicaments anticancéreux et dans l'évaluation des électrocardiogrammes* ».

Monsieur VITTECOQ

Pour Buccolam (Midazolam), il s'agit d'un dossier difficile, ayant fait l'objet d'une discussion au sein du groupe CPD. L'avancée thérapeutique de ce produit est incontestable dans le traitement de la comitialité,

surtout chez les enfants. L'efficacité est réelle, mais le problème concerne le risque de mésusage, avec le risque éventuel de transformation chimique. L'alerte nous inquiète, afin que ce produit ne soit pas dévié.

Ce produit ne dispose pas encore d'AMM. Nous avons proposé une prescription sur ordonnance sécurisée, avec une prescription initiale par un neurologue ou un pédiatre, et un renouvellement non restreint. L'usage professionnel par les médecins d'urgence doit également pouvoir être possible.

Tel est le consensus auquel nous avons abouti.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous avons restreint au maximum, tout en laissant la possibilité de la prescription. Ce produit sera donc prescrit pas les neurologues et les pédiatres. Le renouvellement sera possible par les médecins. Nous le laissons également à disposition des professionnels dans leur trousse d'urgence, puisqu'ils disposent par ailleurs du Valium.

Monsieur VITTECOQ

Ce médicament sera suivi de manière très attentive dans son accès au marché.

Evaluateur de l'Afssaps

Sa mise sur le marché sera effectivement suivie de très près, et de son devenir en termes d'utilisation.

Monsieur TRINH-DUC

Quelle est l'indication de ce produit ?

Evaluateur de l'Afssaps

Ce produit est indiqué dans la crise prolongée.

Monsieur TRINH-DUC

Est-il proposé dans sa forme buvable ?

Evaluateur de l'Afssaps

Oui, cette forme sublinguale agit rapidement : son administration est plus aisée que la forme intrarectale du Valium qui pose des problèmes d'administration...

Monsieur TRINH-DUC

En pédiatrie, l'administration intrarectale est bien connue, peu compliquée d'utilisation. L'intérêt d'une forme orale en gouttes ou en sirop pour un enfant continuant à convulser me semble au demeurant peu utile.

Evaluateur de l'Afssaps

Cette demande d'AMM uniquement pédiatrique a été souhaitée par les experts. L'injection de Valium par voie intrarectale est aisée chez un enfant petit. Lorsqu'il est plus grand en revanche, cela est plus difficile.

Le Midazolam sera donc administré à l'école ou par les parents, avec une prescription initiale par le médecin, pour des crises prolongées. La forme pharmaceutique de ce médicament permet une action très rapide : il est administré par seringue. La cinétique sublinguale est alors très rapide.

Monsieur ARMENGAUD

Les formes intrarectales du Valium ou d'autres sont rares et sont utiles chez les petits, puisque physiologiquement, le rectum des bébés est vide : en effet, les selles dans le rectum vont aussitôt dans la couche. Cette méthode est moins efficace pour les plus grands enfants, où les matières fécales restent plus longtemps, ainsi, la résorption du produit est différente. Le Midazolam administré par voie sublinguale est efficace. Nous l'utilisons souvent en prémédication. Au cours de la crise, ce second mode d'administration est effectivement plus efficace. Cependant, aux urgences, le mode opératoire est plutôt sous forme intraveineuse. Cette forme que nous pouvons qualifier de pré-hospitalière pourra cependant être utile.

Madame BONGRAND

Il est regrettable d'omettre l'usage en soins palliatifs. Nous aurons nécessairement des demandes et des prescriptions. Je ne sais pas comment nous allons gérer cela.

Monsieur VITTECOQ

Cet usage entre dans un cadre hors AMM : les conditions de prescriptions et de délivrance demeurent cependant identiques. Nous observerons l'accès au marché de ce produit.

Monsieur DIQUET

Serait-il possible d'insister sur le fait que Buccolam ne doit pas être administré par voie intraveineuse ? Cette précision figure bien dans le RCP mais en fin de paragraphe : cette mention devrait apparaître en début de paragraphe à mon sens. En effet, il est possible de fixer une aiguille sur la seringue buccale livrée avec le produit.

Monsieur VITTECOQ

Cette remarque soulève une question essentielle.

Evaluateur de l'Afssaps

Il est clairement indiqué dans le RCP que ce produit ne doit pas être administré par voie intraveineuse. Cette mention pourrait effectivement être placée plus haut.

Monsieur VITTECOQ

Je vous invite cependant à ne pas donner d'idées déviantes à la population, notre séance étant en effet filmée et enregistrée. Ce point relatif à la seringue sera cependant vérifié.

Monsieur DETILLEUX

Il s'agit d'une solution incolore limpide : quelles dispositions ont été prises pour éviter le détournement de ce médicament ? Cela paraît en effet très aisé. Le groupe de travail concerné s'est-il saisi de ce point ?

Evaluateur de l'Afssaps

La Commission des psychotropes et stupéfiants a été sollicitée. Ce médicament va être suivi. La Commission demande au laboratoire d'étudier l'ajout d'un colorant.

Monsieur DETILLEUX

N'aurait-il pas été judicieux de faire cette demande avant la mise sur le marché ? La tentation de détournement paraît ici évidente. Ce produit est en effet remarquablement adapté au détournement.

Monsieur VITTECOQ

La France a émis des recommandations sur le détournement et la soumission chimique. L'écoute de l'Europe à ce sujet est ce quelle est.

Monsieur DETILLEUX

Elle me semble insuffisante, malgré les efforts remarquables du groupe de l'Afssaps dans sa communication avec l'Europe, laquelle n'en a manifestement tenu aucun compte.

Monsieur VITTECOQ

Ce produit est cependant une avancée thérapeutique pour les enfants ayant des comitialités en milieu scolaire ou en colonies de vacances.

Monsieur DETILLEUX

Je suis effectivement très convaincu par les arguments avancés. Cependant, nous aurions dû prendre en même temps des précautions, lesquelles sont bien connues, largement diffusées, pour décourager toute idée de détournement, et non pas réagir lorsque ce produit aura acquis une certaine renommée.

Monsieur VITTECOQ

Concernant Teatrois (Tiratricol), ce produit n'est pas une innovation, puisqu'il a une AMM ancienne qui existe depuis une trentaine d'années. Il s'agit d'un frénateur de la sécrétion de TSH indiqué dans le traitement du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes et dans les cancers thyroïdiens différenciés : nous avons proposé que ce médicament soit réservé aux endocrinologues et aux oncologues. Il semble que ce produit ait été utilisé dans des préparations magistrales peu encadrées. Nous entendons donc rappeler son utilisation et son AMM.

Je vous propose de valider ces trois propositions.

Les trois propositions relatives à Caprelsa, Buccolam et Teatrois sont approuvées.

Monsieur LIÈVRE

Le dossier Teatrois a été traité également lors de la réunion d'un autre groupe de travail DEUG, qui précisait que « *son utilisation doit être réservée à des indications strictement limitées* ». Qu'est-ce à dire ?

Monsieur DOUCET

Toute la question concerne la crainte du mésusage : les indications sont restreintes au syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes et certains cancers thyroïdiens différenciés. La mention insiste sur ce point.

Monsieur LIÈVRE

Plutôt que « *des indications strictement limitées* », les indications doivent être précisées à mon avis. Ces phrases trop générales sont peu pertinentes.

Evaluateur de l'Afssaps

Ce produit doit être utilisé dans des cas très précis pour le groupe grossesse, non pas pour la femme enceinte en général, mais dans les cas de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. Ainsi, le groupe de travail DEUG avait demandé de restreindre les prescriptions, puisque nécessitant des centres de références prescrivant ces produits. Les indications sont très particulières. Notre but consistait aussi à prévenir les détournements, notamment pour des régimes.

4. MÉDICAMENTS DE CARDIOLOGIE ET THROMBOSE

Monsieur LIÈVRE

Pour Baypress (Nitrendipine), il s'agit d'un alignement sur le core data-sheet demandé par la firme. Cependant, ce point sera revu ultérieurement dans la mesure où la procédure de PSUR worksharing n'est pas terminée. La rubrique 5.3 n'est par ailleurs pas finalisée.

Pour Losartan Intas (Losartan), il s'agit d'un générique, dans le cadre d'une procédure d'alignement sur les libellés de Cozaar ayant été récemment déterminés.

Monsieur THERY

Pour ce type de produits, nous avons rencontré des soucis pour trois événements, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale et la chute tensionnelle entraînant des AVC. L'étude ALTITUDE a été arrêtée pour ces raisons. Dans le cadre de la rubrique 4.8, la liste des événements indésirables est très longue, palpitations, céphalées, paresthésies, douleurs dorsales, migraines, puis dans les paramètres biologiques, « *peu fréquents, les élévations de l'urémie, de la créatinine et de la kaliémie ont été rapportées* ». Je suis stupéfait de cette présentation pour un produit si dangereux. La prise de l'Androcur est assortie d'effets indésirables, dont les plus sévères présentés « *correspondent à une toxicité hépatique des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies* », avec la liste habituelle des rubriques 4.8, comme les migraines et céphalées.

Un produit aussi dangereux qu'un IEC devrait valoir un paragraphe en exergue au sujet de la génération de tels accidents. « *Les événements indésirables nécessitant une surveillance particulière sont l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale et l'hypotension* ».

Monsieur LIÈVRE

Il s'agit ici de l'alignement d'un générique sur le princeps, dont le RCP a été déterminé au niveau européen, avec l'utilisation de la présentation européenne standard, ayant effectivement tendance à mêler les événements rapportés dans les essais et ceux rapportés en pharmacovigilance.

Puisque le dossier à l'ordre du jour est un alignement, la question de la présentation ne se posait pas, ayant concerné l'Europe lors de la détermination du RCP de Cozaar.

Monsieur THERY

La lecture du document est cependant fort utile, notamment des pages 42 à 45.

Monsieur VITTECOQ

Ainsi, lorsque le princeps passera à nouveau devant l'Europe, pour une variation quelconque, le RCP devrait être modifié à ce moment-là.

Monsieur LIÈVRE

Nous rencontrons cependant de grandes difficultés pour modifier les présentations standards européennes des RCP. Par exemple, nous avons essuyé un refus pour mentionner les événements les plus courants, expliquant que la firme n'avait pas apporté de données précises sur la fréquence de ces événements.

Les prescripteurs ne vont pas nécessairement lire l'ensemble des documents. La présentation standard européenne noie effectivement les informations, la fréquence étant précisée à l'intérieur du *system organ class*, sans entrée par fréquence, ce qui serait sans doute plus pratique à lire.

Les firmes ont une approche juridique des effets indésirables, en indiquant toutes les données, afin d'être couvertes en cas d'accident.

Monsieur LIÈVRE

Pour Losartan Mylan / Qualimed (Losartan), il s'agit ici aussi d'un alignement, pour une modification, suite à un problème de traduction, sans doute automatique, avec « atteinte des organes cibles » traduit en « dommage des organes des extrémités ».

Pour Rilmenidine Biogaran (Rilmenidine), il s'agit ici également de l'alignement du RCP sur le princeps, Hyperium.

Monsieur BERGMANN

Je ne comprends pas l'avis défavorable proposé pour la contre-indication de Baypress chez la femme enceinte dès lors que des études animales montrent des effets tératogènes et foetotoxiques. Ainsi, l'argument avancé, absence de données de foetotoxiques, ne tient pas. Nous débattons constamment ici de sécurité, arguant que le doute doit profiter au malade. Supposons qu'une femme traitée par Baypress pendant sa grossesse accouche d'un enfant anormal, avec des études de tératogénicité et de foetotoxicité positives chez l'animal, alors que la Commission d'AMM a refusé la contre-indication.

Monsieur LECHAT

Ce débat n'est pas nouveau : ce type de libellé a fait l'objet de moult négociations, selon les données expérimentale et clinique. Des malformations chez l'animal n'impliquent pas nécessairement des malformations chez l'homme. Ce libellé est acté au titre des données expérimentales disponibles et des données cliniques disponibles, avec des grossesses sous ce traitement, et des naissances avec des malformations ou non. Le refus de contre-indication signifie qu'aucune donnée n'est disponible chez l'homme. L'argument avancé ici est parfaitement logique. Le libellé fait l'objet de moult négociations depuis plusieurs années, la France ayant été motrice dans cette proposition. Il s'agit ici d'éviter les avortements excessifs. En effet, si une femme prend du Baypress pendant sa grossesse et qu'elle lit « *contre-indiqué chez la femme enceinte* », son médecin va demander l'avortement. Ainsi, nous avons proposé cette rédaction dans cette optique.

Madame BECCHIO

Nous pourrions indiquer « *déconseillé chez la femme enceinte* ». Dans ce cas, les femmes arrêtent la prise du médicament, sans avorter.

Monsieur LIÈVRE

Ce terme est bien présent : « *L'utilisation de nitrendipine est déconseillée pendant la grossesse* ».

Monsieur GUILLEMAIN

Je ne comprends pas très bien : lorsque nous avons des données chez l'animal ne montrant pas d'effets de risques tératogènes et d'effets sur la reproduction, en l'absence de données suffisantes chez la femme ayant démontré l'absence d'un tel risque, il est indiqué qu'à défaut de suffisamment de données chez la femme, malgré des études chez l'animal, il n'est pas conseillé de donner ce produit.

Monsieur BERGMANN

Si je comprends bien, sans données, nous déconseillons le produit, avec des données montrant le risque, nous déconseillons aussi le médicament.

Monsieur VITTECOQ

Le produit est ici déconseillé, ce qui est cohérent.

Monsieur LECHAT

L'avis est ici défavorable à la contre-indication.

Monsieur ROUVEIX

L'avis proposé est au centre du tableau : « *En conséquence de l'utilisation de la nitrendipine sans contre-indication pendant la grossesse, cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller...* ».

Monsieur BERGMANN

Le dossier a été étudié : au vu des données animales, nous considérons qu'il ne faut pas le contre-indiquer.

Monsieur LIÈVRE

La décision n'est pas prise au sujet de la rubrique 4.6. Tant que le groupe préclinique n'a pas examiné la question, la décision n'est pas définitive. Ainsi, nous reviendrons ultérieurement sur ce dossier.

Les propositions relatives à Baypress, Losartan et Rilmendine sont approuvées.

Monsieur LIÈVRE

Les mentions relatives aux événements indésirables les plus couramment rapportés sont au sujet d'Androcur. L'Afssaps et le CRPV ont émis un avis défavorable à l'ajout d'un paragraphe concernant les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en l'absence de fréquence calculée de ces effets.

10. MÉDICAMENTS PNEUMOLOGIE, ORL ET OPHTALMOLOGIE

Evaluateur de l'Afssaps

Concernant les **spécialités à basse de corticoïdes par voie nasale et par voie inhalée**, il s'agit d'un avis européen de pharmacovigilance concernant les corticoïdes par voie nasale et par voie inhalée et ayant trait au risque de survenue d'effets psychiatriques avec l'ensemble de ces spécialités.

Les débats ont essentiellement eu lieu à Londres. Un compte rendu a été adopté précisant que les corticoïdes par voie nasale et voie inhalée peuvent être à l'origine de troubles psychiatriques, avec une fréquence cependant moindre par rapport aux corticoïdes par voie systémique.

Un libellé commun a été adopté en regard de ce qui devrait figurer dans les AMM, en mises en garde et dans la rubrique 4.8. des RCP. Ce risque était déjà connu en pratique. L'objectif consistait notamment à adopter un libellé et aujourd'hui de valider une traduction standard pour tous les produits afin d'enclencher la mise en route des rectificatifs de la classe au niveau national, De nombreuses AMM étant en effet nationales, les agences doivent ainsi implémenter un libellé de façon harmonisée dans les RCP et notice patients de toutes les AMM.

Monsieur VITTECOQ

Il s'agit donc d'une clarification.

Evaluateur de l'Afssaps

Oui en quelque sorte. Une modification a été apportée aux libellés européens proposés afin d'y faire également figurer les effets cutanés qui sont également notoirement connus avec les corticoïdes par voies nasale et inhalée. Nous avons donc pris la liberté de l'introduire dans la liste des effets indésirables pour les spécialités où cela ne serait pas encore mentionné.

Evaluateur de l'Afssaps

Concernant la Vitamine A Dulcis (vitamine A synthétique), il s'agit d'une remise au format actuel de l'AMM, qui est relativement ancienne, n'apportant pas de changements fondamentaux dans le RCP. Des rubriques ont été complétées, étant en effet vides compte tenu de l'année de l'enregistrement de ce produit.

Monsieur VITTECOQ

Je vous propose d'approuver cette modification purement formelle.

L'actualisation du RCP de la Vitamine A Dulcis est approuvée.

5. MÉDICAMENTS DE DIABÉTOLOGIE, UROLOGIE ET GYNÉCOLOGIE

Evaluateur de l'Afssaps

Pour Androcur (Acétate De Cyprotérone), les indications principales de ce produit sont l'hirsutisme féminin, le traitement palliatif du cancer de la prostate pour la forme 50 mg, avec également la réduction des pulsions sexuelles pour la forme 100 mg.

Au cours de cette variation, nous nous sommes concentrés sur la posologie dans l'hirsutisme que nous avons revue, puisque la proposition de la firme ne correspondait pas à l'utilisation clinique habituelle. Nous en avons profité pour proposer une clarification des schémas thérapeutiques. Trois schémas sont possibles, mais toujours avec un œstrogène en association, soit une pilule contraceptive ou des œstrogènes naturels par voie orale ou percutanée. Nous avons en outre souhaité conserver des schémas plus anciens dans le RCP en tant qu'historique, en précisant qu'ils n'étaient plus en usage, aboutissant à une proposition en rubrique 4.2. D'autres modifications des rubriques 4.4 et 4.8 complètent la variation. Concernant la rubrique 4.8, nous avons hésité à laisser en état la formulation relative aux effets les plus fréquemment observés, cependant, nous ne disposions pas d'éléments de fréquence.

Monsieur DOUCET

Nous sommes effectivement confrontés à ce problème de liste des effets indésirables ou latéraux endocriniens où les plus évidents devraient être rappelés. Même sans fréquence, nous devrions insister sur ces points, dans une démarche éducative vis-à-vis du prescripteur, plutôt que de suivre l'ordre standard réglementaire européen.

Monsieur VITTECOQ

Nous ne pouvons pas changer ce cadre à l'heure actuelle.

Monsieur DOUCET

Pas nécessairement aujourd'hui, mais nous pouvons améliorer l'information : un prescripteur fait face à trois pages d'effets indésirables. Il est important que ce professionnel de santé sache quels sont les plus fréquents, même s'ils n'ont pas été évalués en fréquence de façon précise.

Evaluateur de l'Afssaps

Concernant Menopur 150 UI est une nouvelle présentation de la ménotropine, utilisé dans la procréation de médicament assisté. Nous vous proposons un avis favorable. Cependant, une mesure d'instruction est prévue pour un point spécifique de la présentation, notamment le nombre de flacons de poudre pouvant être dilués dans le volume de solvant fourni, cela ayant trait à la posologie maximale recommandée : ce point ne devrait pas valoir de difficultés pour la réponse du laboratoire.

Monsieur BERGMANN

Le problème relatif à la dilution devrait faire l'objet d'un avis favorable sous réserve que les modifications soient réalisées, plutôt que de refaire un cycle complet de mesure d'instruction. En effet, ces demandes seront acceptées par la firme, ce qui vaudra deux modifications mineures dans le RCP.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous aurions effectivement pu procéder ainsi, mais une procédure d'instruction pharmaceutique est également engagée. La firme répondra dans le même délai aux deux procédures.

Monsieur LIEVRE

Le dossier présente un contresens : le Menopur 150 UI est d'abord présenté puis page 146, les données pharmacocinétiques et l'étude de bioéquivalence concernent le Menopur 75 UI actuel et le Menopur 1 200 UI. Ainsi, l'étude du Menopur 150 est réalisée avec du 1 200.

Evaluateur de l'Afssaps

L'octroi de l'AMM du Menopur 150 UI est basé sur l'étude de bioéquivalence soumise pour le dossier suivant porté à l'ordre du jour, à savoir le Menopur 600 UI, 1 200 UI, étant la forme multi-dose. L'étude de bioéquivalence a été réalisée avec une concentration de 458 UI par ml une fois que la solution a été reconstituée : si cette étude est acceptée, nous pouvons aussi accepter les dosages inférieurs, donc le Menopur 150, sans refaire une étude de bioéquivalence. L'acceptation est donc automatique.

Monsieur LIEVRE

Il conviendrait de l'expliquer dans le dossier. Nous souhaitons cependant savoir pourquoi l'étude de bioéquivalence Menopur 600-1 200 est valable pour le Menopur 150 : des arguments doivent être fournis en ce sens.

Evaluateur de l'Afssaps

La réponse se trouve dans le dossier.

Concernant le Menopur 600 UI, 1 200 UI, je peux transformer notre proposition en avis favorable, si la Commission en est d'accord, sachant que la mesure d'instruction pharmaceutique se poursuit.

Evaluateur de l'Afssaps

Concernant NP 100 Prématurés AP-HP, il s'agit d'une solution de glucides, d'acides aminés et d'électrolytes, indiquée dans la nutrition parentérale du nouveau-né et du nouveau-né prématuré, présentant une intolérance digestive. L'information scientifique de la notice doit être simplement modifiée pour être en harmonie avec les conclusions d'un test de lisibilité.

Monsieur DOUCET

Le réglementaire doit être cohérent. J'attire votre attention sur la page 227 : il s'agit ici d'une perfusion pour des enfants nouveaux nés prématurés. Il est indiqué de « *n'utiliser jamais NP 100 Prématuré AP-HP solution pour perfusion si vous êtes allergique aux substances actives ou à l'un des autres composants contenus* ». L'indication est présentée comme si celui qui lit la liste est celui qui prend le médicament, à savoir le nouveau-né prématuré. « Si vous prenez ou avez pris un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien », dit-on au prématuré.

Monsieur VITTECOQ

Les parents lisent les notices.

Monsieur DOUCET

Certes, le texte est réglementaire, mais il devrait plutôt comprendre « *si votre enfant* ». Nous ne contestons pas ces aspects réglementaires, mais nous sommes cependant contraints d'émettre une remarque, la formulation du texte ne convient pas. Il y est par exemple fait mention de la conduite d'engins...

Monsieur BAUMELOU

J'aimerais savoir s'il n'y aurait pas un conflit d'intérêts majeur de l'AP-HP de Paris avec la pharmacie centrale des hôpitaux.

Monsieur DOUCET

Le juridique et le réglementaire devraient nous répondre au sujet de la formulation.

Notre institution pourrait être ridiculisée avec de telles notices si elles tombaient dans des mains de personnes malveillantes.

Monsieur VITTECOQ

Le juridique devrait pouvoir nous répondre.

Monsieur LECHAT

Nous devrions avoir toute latitude pour modifier la rédaction, puisqu'il s'agit ici d'une procédure française.

Monsieur ARMENGAUD

Je vous rappelle qu'en néonatalogie, nous prescrivons dans 60 à 70 % des cas hors AMM, ce qui est plus grave que des problèmes formels de rédaction des notices, faisant état du danger des conduites d'engins par les nouveau-nés, donc sans doute les couveuses...

Monsieur LECHAT

Nous devons en effet définir le hors AMM, avec des recommandations temporaires d'utilisation.

Evaluateur de l'Afssaps

La remarque de Monsieur Doucet porte sur la nécessité ou l'obligation ou non de disposer d'une notice accompagnant les produits administrés aux enfants et aux nouveau-nés, notamment en milieu hospitalier. Cette obligation est réglementaire, nous ne pouvons pas nous en départir : même si la formulation laisse entendre que nous nous adressons au patient nouveau-né, nous ne pourrions pas nous passer de cette notice.

Monsieur DOUCET

J'attirais votre attention sur les termes employés : « *Si vous prenez des médicaments en automédication..* ». Les notices s'adressent effectivement aux patients.

Monsieur VITTECOQ

La question concerne ceux qui lisent ici ces notices : il s'agit des parents. Nous interrogerons le juridique pour une pondération éventuelle des formulations.

Evaluateur de l'Afssaps

Pour Somatuline (Lanréotide), il s'agit d'un alignement sur une procédure européenne en PSUR-worksharing, constitution d'un RCP commun européen pour les rubriques de sécurité. Plusieurs rubriques sont impactées, du RCP et de la notice. La rubrique grossesse-allaitement était importante à modifier.

Evaluateur de l'Afssaps

Les variations concernant Xatral et Urion (Alfuzosine) ont été évaluées en même temps. Ces deux produits contiennent de l'alfuzosine, étant un alpha-bloquant. Xatral existe en dosage 2,5 mg en comprimé pelliculé, mais aussi en 5 et 10 mg comprimé à libération prolongée, tandis qu'Urion existe uniquement en comprimé de 2.5 mg.

Cet alpha-bloquant a comme indication le traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate et le traitement adjuvant au sondage vésical dans la rétention aiguë d'urine liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate pour le dosage de 10 mg.

La première variation concerne un alignement des rubriques 4.8, 4.4 et 4.9 avec les conclusions de la procédure de *worksharing* évaluée par les Suédois : elle concerne les deux produits.

La deuxième variation concerne l'alignement des rubriques 4.2 et 5.1 du RCP avec les conclusions en *worksharing* pédiatrique dans le cadre de l'article 46 du règlement pédiatrique.

6. MÉDICAMENTS DE NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE ET ANTALGIE

Evaluateur de l'Afssaps

Concernant Fluoxetine Qualimed (Fluoxétine), ce point concerne les harmonisations nationales du fluoxétine sur le Prozac, sur les rubriques grossesse et allaitement, ainsi que la rubrique effets indésirables.

Concernant Mysoline (Primidone), il s'agit d'une harmonisation européenne pour le risque suicidaire, avec une mise en garde liée à l'utilisation des antiépileptiques apparaissant pour toute cette gamme de médicaments.

Concernant Seropram (Citalopram), une information aux prescripteurs a été faite pour ce produit, avec une limitation de la dose maximale, suite à la mise en évidence d'allongement de QT avec le citalopram, il en est de même en ce qui concerne l'information des prescripteurs pour l'escitalopram. Une lettre a donc été envoyée aux prescripteurs dans ce cadre, relative à la modification du RCP, pour ce qui est de la posologie, des contre-indications, des mises en garde, des interactions et des effets indésirables.

Madame BECCHIO

En tant que prescripteurs, nous avons en effet reçu la lettre de l'Afssaps : cependant, il n'est pas fait mention de la conduite à tenir par le cardiologue par rapport au dépistage du QT ; nous avons recherché une anomalie. Devons-nous faire un électrocardiogramme avant traitement ou en cours de route ? Ce point n'est pas précisé, faute d'études à ce sujet.

Par ailleurs, ce médicament devrait également être déconseillé complètement aux femmes enceintes. Nous retrouvons ici d'ailleurs le risque d'IVG que nous évoquions plus tôt.

Monsieur VITTECOQ

Quel est statut actuel de la grossesse dans le RCP de ce médicament ?

Monsieur ROUVEIX

« Il est préférable de ne pas l'utiliser ».

Madame BECCHIO

Nous devrions revoir tous les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), afin de déterminer ceux qui peuvent être donnés sans danger à une femme enceinte.

Monsieur VITTECOQ

« Ne pas utiliser » : cela veut-il dire qu'il est déconseillé ?

Evaluateur de l'Afssaps

Les rubriques grossesse ont toutes été revues au niveau européen. Le risque concerne le nouveau-né et celui d'avoir une dépression pendant la grossesse, pouvant également avoir des implications graves. La pratique d'un électrocardiogramme ou d'une consultation cardiologique est précisée dans le RCP : « *si un patient présente une pathologie cardiaque stabilisée, un électrocardiogramme doit être fait avant de débiter le traitement* ». Le bon sens des médecins est également requis, avec une contre-indication en cas de QT congénital.

Madame BECCHIO

Est-ce un risque également avec les autres IRS ? Avons-nous ici un effet de classe ?

Evaluateur de l'Afssaps

Non, citalopram et escitalopram sont ici concernés. Une étude dédiée au citalopram a été menée. Nous avons également des cas de pharmacovigilance concernant uniquement ces deux produits. Nous n'avons pas d'effet de classe sur le QT.

Evaluateur de l'Afssaps

Concernant Teralithe (Carbonate De Lithium), il s'agit ici d'une modification de RCP.

Concernant Perfalgan (Paracétamol), il s'agit d'une procédure européenne sans changement majeur. Le RCP demeure en l'état, mais nous avons une modification de format : nous entendons bien préciser les posologies du paracétamol injectable chez l'enfant, suite à quelques événements d'erreur de posologie.

Monsieur TRINH-DUC

Le prélèvement du produit dans le flacon ne concerne que le 50 ml, puisque la seringue électrique dans le Perfalgan ne concerne que les enfants de petits poids : ainsi, l'utilisation d'une aiguille à diamètre spécifique (0,8 ml) ne correspond qu'à la rubrique avec 50 ml. Il conviendrait donc de le préciser. En outre, l'unité de mesure en gage (21) est plus parlante qu'en millilitres (0,8) pour le personnel soignant.

Madame FAUCHER-GRASSIN

La modification concerne-t-elle aussi le paracétamol injectable ?

Monsieur TRINH-DUC

Les deux sont concernés.

Evaluateur de l'Afssaps

Il n'y a pas de modification de la posologie : il s'agit uniquement d'une mise en tableau, dans un objectif de clarté.

Monsieur TRINH-DUC

La rubrique 4.9 relative au surdosage indique que la dose toxique du paracétamol est de 7 g, à savoir sept flacons d'affilée. Est-ce que cette rubrique est à propos pour ce médicament ?

Monsieur ARMENGAUD

Le problème des erreurs de dosage dans les injections provient toujours d'une erreur de virgule, donc des erreurs de 10 g.

7. MÉDICAMENTS NUTRITION HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

Evaluateur de l'Afssaps

Pour Glypressine (Acétate De Terlipressine), il s'agit d'une DMI déposée par le laboratoire Ferring, portant sur des modifications des rubriques 4.2 à 4.9, afin de s'aligner sur le texte finalisé de la procédure de PSUR Worksharing. Un test de lisibilité a aussi été déposé. La notice a été entièrement reformatée. Le groupe de travail a émis des avis défavorables à certaines des modifications proposées, comme pour la rubrique 4.2 pour les posologies préconisées lors de ruptures de varices œsophagiennes : la proposition de rajouter la durée d'administration de 24 heures est rejetée car cette information porte en effet à confusion par rapport au libellé actuel qui mentionne que le bolus est à administrer toutes les quatre heures jusqu'au contrôle initial du saignement et jusqu'à 48 heures maximum. Le laboratoire souhaite que la grossesse soit « contre-indiquée » au lieu de « déconseillée » : au vu du pronostic vital qui peut être engagé, le terme « déconseillé » a été maintenu. Le GTA a également émis un avis défavorable pour la rubrique 4.5 au vu du manque de données fournies par la firme, ainsi que pour la suppression de la contre-indication choc septique. Les anciennes contre-indications relatives ont été révisées, reformulées et placées en rubrique 4.4 : toutes les autres modifications ont été acceptées.

Monsieur TRINH-DUC

Par rapport à la grossesse, l'argument avancé, l'urgence vitale, est discutable, puisqu'une alternative existe dans cette pathologie. Ce produit n'est en effet pas le seul médicament possible dans les hémorragies de varices œsophagiennes. Arguer que la contre-indication ne peut pas être précisée en raison d'une urgence vitale est omettre l'existence d'alternatives.

Evaluateur de l'Afssaps

Le manque de données est un autre argument supplémentaire. En effet, le pays rapporteur avait cette contre-indication dans son RCP c'est pourquoi cette contre-indication a été précisée, mais lors de la procédure de PSUR Worksharing, cela n'a pas donné lieu à des discussions.

Monsieur BERGMANN

Glypressine est le seul médicament ayant montré une diminution de la mortalité après rupture de VO, à l'inverse de Sandostatine. Le risque de la Glypressine impliquant le passage à ce deuxième produit concerne les malades âgés et coronariens, ce qui est rarement la situation de la femme enceinte. Priver les

femmes enceintes du médicament le plus efficace en termes de mortalité n'était pas raisonnable, pour un risque très hypothétique.

Evaluateur de l'Afssaps

Pour Zophren (Ondansétron), plusieurs DMI ont été déposées pour toutes les formes disponibles de Zophren. La première concernait une harmonisation par rapport au texte finalisé des procédures de Worksharing pédiatrique et PSUR Worksharing. En outre, la modification de la rubrique 5.3 a été demandée, concernant les résultats d'une étude de pharmacologie de sécurité cardiaque. Il a été ajouté qu'une étude sur les canaux ioniques cardiaques humains a montré que la repolarisation cardiaque pouvait être affectée par l'intermédiaire d'un blocage des canaux potassiques HERG et à des concentrations susceptibles d'être atteintes en thérapeutique, par voie parentérale en particulier. Je vous précise par ailleurs qu'en rubriques 4.4 et 4.8, il existe dans les RCP actuels que de très rares modifications transitoires de l'ECG, dont une prolongation de l'intervalle QT, ont été rapportés principalement sous Ondansétron IV.

Le GTINHG est favorable aux modifications proposées, hormis pour le 4.5, pour le rajout de l'interaction sur les inducteurs enzymatiques, puisque le laboratoire n'a émis aucune proposition sur les conduites à tenir par les prescripteurs. L'interaction avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT au vu du peu de données disponibles durant la procédure PSUR Worksharing a aussi été rejetée. Je tiens aussi à préciser qu'une revue de classe est actuellement en cours au niveau européen. Le Pharmacovigilance Working Party revoit le risque de prolongation de l'intervalle QT chez les différents sétrons. Nous sommes d'ailleurs rapporteur pour le tropisétron. Les libellés des textes seront éventuellement modifiés à nouveau suite aux conclusions.

Monsieur LIÈVRE

Je pense que le document contient une erreur de rédaction en page 549 dans l'avis défavorable. « *Il s'agit d'une interaction avec les inducteurs enzymatiques du CYP3A4. La firme a répondu qu'elle ne souhaitait pas d'ajustement posologique, bien que la clairance de l'ondansétron varie significativement à la baisse, 65 % en moyenne* ». Il s'agit au contraire de la hausse, à moins qu'il ne s'agisse ici de la concentration. En effet, un peu plus loin, nous pouvons lire « *dans la mesure où ces facteurs intercurrents existent quelle que soit l'interaction, elles ne sont pas spécifiques de celles-ci et qu'une baisse de la concentration plasmatique est retrouvée* ». La clairance augmente en effet avec les inducteurs enzymatiques. La baisse de concentration s'explique alors. Ainsi, la clairance doit varier significativement à la hausse, ou alors la concentration doit varier significativement à la baisse, or tel n'est pas ce qui est écrit.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous verrons ce point avec la cellule interaction.

8. MÉDICAMENTS EN DERMATOLOGIE

Evaluateur de l'Afssaps

Pour Soriatane (Acitrétine), il s'agit d'une demande de la firme d'aligner le RCP au Core Safety Profile (CSP) dans le cadre d'une procédure de PSUR worksharing : à cette demande, le laboratoire a également joint les documents du support de programme de prévention des grossesses, similaire à ceux mis en place pour l'isotrétinoïne et l'alitrénoïne, constitué du formulaire d'accord de soins et de contraception, du guide

pharmacien et du guide médecin, de la brochure d'information sur la contraception et du carnet-patient. Ces documents sont annexés à l'AMM à l'instar de l'isotrétinoïne et l'alitrénoïne. Pour mémoire, la Commission d'AMM avait émis un avis favorable en novembre dernier à la mise en œuvre d'un programme de prévention des grossesses et à l'alignement des CPD.

La mise en place du programme de prévention des grossesses sera accompagnée d'une lettre aux professionnels de santé pour les informer de ces nouvelles modalités de prescription et de délivrance. En complément, nous avons demandé à la firme de s'engager à mener une étude visant à évaluer le bon usage du Soriatane en termes de respect des recommandations de contraception et des mises en garde sur la consommation d'alcool.

Monsieur VITTECOQ

L'accord de soin est-il donné avec le médicament ? Par qui ?

Evaluateur de l'Afssaps

Oui, il est donné avant, par le médecin. L'accord de soin sera distribué par le laboratoire.

Monsieur VITTECOQ

Qui vérifie la bonne remise du rapport de soins ?

Evaluateur de l'Afssaps

Le pharmacien intervient lors de la délivrance, à l'instar du mode opératoire mis en œuvre pour l'isotrétinoïne et l'alitrénoïne.

Monsieur VITTECOQ

Une évaluation sera au demeurant menée : nous pourrons alors apprécier la bonne marche du système.

9. MÉDICAMENTS EN ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

Evaluateur de l'Afssaps

Concernant Aracytine (Cytarabine), la firme a déposé une demande d'harmonisation du RCP entre les quatre dosages du produit et une mise à jour de l'information relative à la molécule. Ce médicament est disponible en quatre dosages, 100 mg, 500 mg, 1 g et 2 g : les trois derniers dosages sont utilisés par voie IV, le premier l'étant pour la voie intrathécale ou sous-cutanée. Les indications sont identiques entre les quatre dosages, à savoir les leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques.

Le GTOH a rendu un avis favorable pour quasiment toutes les modifications, sauf pour ce qui est de la rubrique 4.2, concernant l'harmonisation du dosage en 100 mg avec les autres dosages du produit : il devait être précisé qu'il était « *important de s'assurer que l'administration était intraveineuse* », or l'Aracytine 100 mg est administré par voie sous-cutanée ou intrathécale. En outre, la rubrique 4.5 a également fait l'objet d'un avis défavorable, puisque les modifications demandées par la firme n'étaient pas justifiées.

Pour Kidrolase (Escheria Coli Asparaginase), la firme a déposé une demande de modification des rubriques 4.8, 4.9 et 5.3 : ce produit est utilisé dans les leucémies aigües lymphoblastiques et dans les lymphomes. Ce dossier avait été vu lors de la Commission d'AMM en novembre 2010 : les rubriques safety avaient alors fait l'objet d'un avis favorable. En revanche, une mesure d'instruction avait été décidée pour les rubriques 4.6 et 5.3, où il était demandé à la firme de préciser clairement les effets observés, les espèces et les doses utilisées pour les études de reproduction et d'indiquer si le produit est cancérigène au regard des données analysées, et de supprimer certaines phrases dans la rubrique 5.3. Le dossier est donc repassé devant le groupe préclinique et a été validé par le GTOH, faisant l'objet d'un avis favorable après modification de la proposition de la firme.

Evaluateur de l'Afssaps

Pour Decapeptyl (Triptoréline), il s'agit de la réponse de la firme à une mesure d'instruction lancée pour la rubrique 4.8, puisque la Commission d'AMM avait déjà approuvé les modifications des rubriques safety faisant suite à une procédure de worksharing européen : il avait été demandé à la firme de justifier la fréquence des effets indésirables, travail ayant en effet été mené de manière insuffisante dans la première demande. La réponse de la firme permet à ma collègue de la pharmacovigilance d'accepter toutes les fréquences proposées. En revanche, il est demandé de rajouter une information concernant l'augmentation du risque de toxicité retardée imputable à la radiothérapie chez les patients recevant ce type de traitement. Les quatre relevés d'avis sont identiques pour la rubrique 4.8.

Pour Casodex (Bicolutamide), cette demande de variation concerne les rubriques safety, ayant été analysées par mes collègues de la pharmacovigilance et qui fait suite à une procédure de worksharing et à plusieurs demandes supplémentaires émises en 2010 et 2011 : les principales modifications n'ayant pas été acceptées par la France sont liées aux interactions médicamenteuses, la cellule ad hoc ayant en effet préféré conserver le libellé approuvé dans le cadre du thesaurus. Toutes les autres modifications ont été prises en compte sans modification, s'agissant simplement d'une traduction d'un libellé européen approuvé.

Pour Etopophos (Phosphate d'Etoposide), il s'agit d'une modification des rubriques safety et 5.2, avec l'ajout en rubrique 4.2 d'une précaution relative aux modalités d'administration du produit en perfusion lente, une modification des rubriques 4.3 et 4.5 relative aux interactions médicamenteuses pour prendre en compte les modifications du thesaurus. En outre, les rubriques 4.4 et 4.8 doivent comprendre une information sur une toxicité locale des tissus mous consécutive à un risque d'extravasation.

Pour Enantone (Leuproréline), pour cette modification des rubriques safety de ce produit, ma collègue de pharmacovigilance m'a demandé ce matin de sursoir à statuer à ce propos et de reporter l'approbation de ces deux relevés à une prochaine Commission d'AMM, suite à la mise en garde de la FDA sur ce type de traitement, présentant un risque augmenté de diabète et d'infarctus du myocarde. Ce type d'effet indésirable va être discuté au niveau européen à la fin du mois. En outre, un produit ayant la même DCI fait l'objet d'autres demandes. Dans ce cadre, nous souhaitons pouvoir homogénéiser les mêmes produits en même temps. Il nous semble ainsi préférable de reporter l'avis au mois de février, dans l'attente de plus amples informations sur ces produits.

Monsieur VITTECOQ

Ce report me semble être une sage décision.

Evaluateur de l'Afssaps

Pour Navelbine (Vinorelbine), il s'agit d'une modification faisant suite à une procédure de worksharing européen, n'ayant pas fait l'objet de modification hormis de la rubrique interaction médicamenteuse.

11. MODIFICATION PHARMACEUTIQUE

Madame DENNINGER

Des mesures d'instruction pour diverses demandes pour les globulines antilymphocytaires Fresenius pour un dossier très insuffisant ont été émises, avec des absences de résultats de validation et de compléments de dossier.

Un avis favorable est à noter pour des modifications diverses dans le procédé de fabrication de ces mêmes globulines antilymphocytaires.

Un avis défavorable est à signaler pour la nanofiltration, faute de données concernant le degré de porosité et la comparaison avant/après, étant bien admis que la nanofiltration représente un bénéfice certain.

Un avis favorable au Vialebex est à souligner, pour des modifications de procédé de fabrication (taille alternative de plasma).

Les relevés d'avis du 20 septembre et du 18 octobre 2011 sont en outre disponibles et peuvent être approuvés.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous vérifions ce point.

Monsieur VITTECOQ

Je vous propose cependant d'approuver les deux points du groupe pharmaceutique, médicaments biologie biotechnologie venant d'être présentés, ainsi que les médicaments chimiques.

12. HOMÉOPATHIE

Monsieur VITTECOQ

Je vous propose également d'approuver les dossiers du groupe de travail homéopathie. Nous remercions madame Fouraste pour son travail.

13. SÉCURITÉ VIRALE

Les dossiers du groupe de travail sécurité virale sont approuvés.

14. MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Monsieur VITTECOQ

Madame Andrieu étant absente à l'instant, je vous propose d'approuver tous les dossiers à l'ordre du jour de cette Commission, à moins que certains d'entre vous souhaitent émettre des remarques.

Les dossiers sont approuvés à l'unanimité des membres présents.

1. APPROBATION DU PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION DE LA COMMISSION N° 511 DU 15 DÉCEMBRE 2011

Le procès-verbal du 15 décembre 2011 est approuvé.

La séance est levée à 12 heures 10.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-présidents:

Mme Véronique ANDRIEU

M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

MEMBRES SUPPLEANTS

Mme Véronique ANDRIEU

M. Jean BERNADOU

M. Didier ARMENGAUD

M. François PEIN

M. Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Jean-François BERGMANN

Mme Marie-Claude BONGRAND

Mme Joëlle FAUCHER-GRASSIN

M. Michel DETILLEUX

M. Bertrand DIQUET

M. Bernard ROUVEIX

M. Jean DOUCET

Mme Anne GAYOT

M. Philippe MAINCENT

M. Alain BAUMELOU

M. Michel LIEVRE

M. Claude THERY

M. Daniel MARZIN

M. Michel GUERBET

M. Charles MASSON

M. Jean OUSTRIN

M. Jean-Louis PRUGNAUD

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Olivier REVEILLAUD

Mme Mireille BECCHIO

M. Christian RICHE

M. Daniel VITTECOQ

M. Jean-Michel WARNET

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean Paul GIROUD

M. Jean-Paul TILLEMENT

M. Jean-Roger CLAUDE

M. Joël GUILLEMAIN

MEMBRES DE DROIT

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

M. Dominique MARANINCHI

M. Philippe LECHAT

PRESIDENTS DE LA COMMISSION

Commission de la Transparence représentée : M. Nicolas ALBIN