

Commission d'AMM du 17 novembre 2011

VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures 05.

Daniel VITTECOQ

Bonjour à tous. Je vous remercie d'être présents aujourd'hui. Le programme est relativement concis. Nous devrions travailler assez rapidement. Avant de passer éventuellement la parole à François Hebert pour quelques points d'actualité, ayons une pensée pour notre ancien collègue et ami Alain Castaigne, décédé de façon brutale alors qu'il était encore jeune à 64 ans. Il était cardiologue, membre de l'ancienne commission AMM, et chef de service en cardiologie. Il a coordonné le groupe Cardiologie, puis il a pris d'autres voies.

Michel LIEVRE

Alain Castaigne était une personne très indépendante, ce qui est une qualité très agréable. Il savait montrer l'indépendance de sa pensée. Il était très agréable au contact. Il a effectivement beaucoup travaillé pour cette institution et pour la cardiologie d'une manière générale. Ses élèves lui ont rendu un hommage très bien écrit. Je n'ai rien y à ajouter. Alain Castaigne était un ami très appréciable.

... un long silence...

François HEBERT

Je propose de présenter un point d'actualité. Je vous prie d'excuser Dominique Maraninchi qui ne pourra participer à cette commission. Vous savez que la commission mixte paritaire qui s'est réunie mardi et devait théoriquement valider un projet commun, pour la loi portant réforme de la sécurité des médicaments, à l'équilibre entre le Sénat et l'Assemblée Nationale, n'a pas pu converger mardi dernier.

Pour cette raison, nous sommes repartis pour un nouvel examen. Le texte retournera la semaine prochaine à l'Assemblée Nationale puis il devra passer devant le Sénat, l'Assemblée ayant le dernier mot en décembre 2011 sur ce projet de texte. La publication du texte interviendra sans doute à la fin de l'année, voire au début de l'année prochaine. Nous espérons que cette loi sera mise en œuvre le plus tôt possible car il est indispensable de mettre en place la nouvelle organisation de l'AFSSAPS. Je voulais vous tenir informer du sujet.

Daniel VITTECOQ

Jusqu'à nouvelle information, le travail continue. David, quels sont les conflits d'intérêt de la journée ?

Evaluateur de l'Afssaps

Je projette les conflits d'intérêt de la séance du jour. Pour le premier dossier à l'ordre du jour, je demanderai à Monsieur Jacquot de sortir de la salle, ce qu'il vient de faire. J'é mets la même requête à Monsieur Maincent.

I. Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°508 du 3 novembre 2011

Daniel VITTECOQ

Est-ce qu'il y a des commentaires sur ce document ?

Jean-François BERGMANN

Je souhaite poser deux questions car je reste troublé de la décision prise sur le Ginkgo il y a quinze jours. Tout d'abord, pourriez-vous nous expliquer, plutôt que de nous adresser des dossiers quatre ou aucun jours avant, comment l'AFSSAPS travaille en amont des commissions pour présenter les dossiers ?

Nous ne participons pas à cette commission uniquement pour prendre l'ultime décision. Nous aimerions connaître le mode de travail et expliquer pourquoi le Tanakan a été lancé il y a quinze jours. Nous avons besoin d'explications. Nous avons le droit de poser cette question. L'administration a le devoir de nous donner cette information.

Enfin, est-ce que les laboratoires IPSEN et les laboratoires Servier ont été prévenus que leurs médicaments seraient discutés par la commission ? A-t-on proposé l'audition au laboratoire IPSEN ? Mon souci permanent est lié à la cohérence, l'homogénéité et l'égalité de notre décision.

François HEBERT

Nous nous situons clairement en phase transitoire aujourd'hui. Dans l'avenir, le programme de travail sera beaucoup plus lisible. Il reposera sur trois volets simples, les dossiers soumis pour autorisation, les dossiers faisant l'objet d'un signalement de pharmacovigilance et nécessitant une instruction rapide, ainsi que le programme de réévaluation en cours de mise en œuvre, et qui mérite d'être affiné, de révision des anciennes AMM.

Nous donnons davantage de transparence à ces trois grands programmes. Nous préparons la copie. L'objectif est de lancer ce programme de révision selon les critères présentés, au début de l'année prochaine, lorsque l'ensemble du dispositif se mettra en place.

Pour le reste, le laboratoire a été reçu plusieurs fois avant et après la commission par Dominique Maraninchi. Nous avons reçu un avis de la commission qui n'a pas donné lieu, à ce stade, à une décision formelle de l'agence. Par ailleurs, nous tenons bien évidemment les laboratoires informés des travaux que nous conduisons.

Daniel VITTECOQ

Le laboratoire IPSEN est bien entendu informé de nos délibérations. En outre, il est informé de la réflexion de la Commission. Nous avons demandé à la Direction Générale d'IPSEN de fournir des dossiers d'analyses par différents groupes de travail. Le laboratoire était informé que son médicament devait être présenté au sein de la commission AMM. Le laboratoire IPSEN n'a pas demandé à être auditionné. Un industriel est entendu à partir du moment où il demande à l'être.

Avez-vous des commentaires sur le procès-verbal ?

Le procès-verbal de la réunion de la commission n°508 du 3 novembre 2011 est adopté.

II. Médicaments anti-infectieux

Evaluateur de l'Afssaps

Les laboratoires Sanofi-Aventis, Biogaran et GSK ont déposé une DMI pour les génériques du Valaciclovir enregistrés en procédure nationale afin de s'aligner sur la rubrique n°4.8 du RCP et rubrique correspondante de la notice sur le médicament princeps Zelitrex enregistré en procédure de reconnaissance mutuelle. Ces DMI font suite à l'évaluation européenne du PSUR *worksharing* finalisée en novembre 2010.

Les effets indésirables ajoutés sont : délire associé à une fréquence « rare », hématurie souvent associée à d'autres événements rénaux avec une fréquence « peu fréquente ».

Daniel VITTECOQ

Avez-vous des commentaires ? Nous continuons.

III. Médicaments Sida Hépatite virale

Daniel VITTECOQ

Le dossier concerne le générique de la Ribavirine et une problématique de protection des brevets. Le RCP qui nous est proposé ne sera pas conforme à la pratique, puisqu'il faut l'associer à l'Interféron Alpha. Espérons que les prescripteurs ne suivront pas l'AMM. L'objectif principal est que nous puissions prescrire de la Ribavirine peu coûteuse, qui soit aussi efficace que ce médicament. Je n'ai pas d'autre commentaire à faire.

Jean DOUCET

Ce propos est enregistré.

Daniel VITTECOQ

Certes, mais nous ne sommes pas responsables de cette problématique des génériques.

IV. Médicaments neurologie psychiatrie antalgie

Evaluateur de l'Afssaps

Je présente aujourd'hui deux antidépresseurs, l'Anafranil et le Surmontil, pour lesquels il s'agit de modifier les rubriques 4.8 et 4.4 en vue de les conformer aux décisions du « Pharmacovigilance Working Party ».

La demande concernant le MIGPRIV est une modification de la rubrique 4.4 sur les dyskinésies tardives et une mise à jour de la rubrique 4.5 concernant les interactions médicamenteuses. La modification de la rubrique 4.4 a déclenché un arbitrage sur le métoclopramide pour évaluation de ces effets chez l'enfant. Ces modifications sont approuvées en attendant la fin de cette réévaluation qui pourra éventuellement changer le RCP.

La demande concernant l'Urbanyl se situe dans le cadre d'un *work sharing* pédiatrique, par la diminution de 15 à 6 ans de la limite d'âge de prescription.

V. Médicaments cardiologie

Michel LIEVRE

Il s'agit pour ce point de modifications d'information d'un intérêt relatif. Pour l'Adancor, j'ai ici un avis défavorable pour une demande d'inscription à la rubrique « mises en gardes, précautions d'emploi » concernant l'association de l'Adancor et de corticoïdes comme pouvant être responsable de perforations digestives. L'analyse a montré que le corticoïde a été utilisé secondairement à l'apparition des perforations digestives, qui est un événement indésirable très connu de ce produit. Pour cette raison, il y a eu un refus d'inscription de cette interaction.

Jean-François BERGMANN

L'Adancor est un médicament dont nous aurions aimé étudier le bénéfice/risque. En effet, nous pouvons faire des remarques sur les risques présentés par ce produit. Pour cette raison, je ne comprends pas que l'on critique le Ginkgo et que nous laissions vivre l'Adancor malgré les ulcères et interactions médicamenteuses qu'il déclenche. Il n'y a pas de logique.

Michel LIEVRE

Il est prévu de revoir dans un avenir que je ne pourrai fixer, l'ensemble des médicaments utilisés dans le traitement de l'angor. Pour l'ensemble de ces médicaments, le niveau de preuve de bénéfice est extrêmement réduit.

Jean-François BERGMANN

Le niveau de preuve de risque de l'Adancor est extrêmement élevé.

Daniel VITTECOQ

Une liste de médicaments anciens est associée à un score pour les prioriser. Les groupes de travail doivent nous aider à les hiérarchiser. Le message est transmis au groupe cardiologie. L'Adancor doit être placé en haut du panier.

Jean GARDETTE

Il y a près de 16 000 AMM enregistrés, dont 14 306 avant 2005. La priorisation doit être revue en fonction des différents domaines thérapeutiques. Nous nous sommes attelés sur ce sujet aujourd'hui. J'espère que nous présenterons prochainement un projet ordonné et logique. Le travail préparatoire est extrêmement complexe.

Michel LIEVRE

Paradoxalement, le Nicorandil est le seul produit pour lequel nous ayons une étude puissante relativement à l'angor, alors que les autres n'ont pas fait ce type d'étude possédant la puissance pour un critère thérapeutique. Je suis d'accord avec Jean Gardette, mais ce paradoxe est gênant.

Je n'ai pas grand-chose à dire sur l'Anexate, dont la modification porte sur l'article 5.2 du RCP. L'avis est défavorable en raison de la tournure de phrase ambiguë. La notice évoquait la dose dépendance du Flumazénil. Le laboratoire voulait dire que la cinétique de Flumazénil était linéaire. Nous avons proposé cette modification.

Le Betaxolol soulève essentiellement des problèmes d'interaction. Le groupe Interaction a donné son avis.

Les modifications du Minoxidil (LONOTEN) portent essentiellement sur les interactions. Le groupe Cardiologie est intervenu seulement pour souligner que ce produit ne devait pas se substituer aux traitements antérieurs et qu'il était prescrit en association. Ce médicament de troisième ligne présente de nombreux inconvénients : rétention hydrique, accélération de la fréquence cardiaque, etc. Il doit être utilisé avec précaution.

Claude THERY

Le Minoxidil se vend encore, en particulier chez les pédiatres, alors que les patients qui l'ont utilisé en gardent un souvenir épouvantable. Ce médicament donne de la barbe très vite, en particulier chez les femmes, ce qui est moins gênant pour les hommes, des rétentions hydriques énormes (les jambes sont gonflées), des péricardites avec épanchement, un électrocardiogramme que l'on ne peut pas interpréter. En outre, en cas de surdosage, le traitement est du sérum salé. Ce type de produit est totalement inutilisable. Nous avons appris que ce produit se vendait encore, essentiellement par des pédiatres. Nous pouvons utiliser le Minoxidil lorsque les diurétiques et les hypertenseurs ont échoué, mais c'est un produit redoutable.

Jean GARDETTE

Les informations que nous récupérons de cette manière sont des éléments fondamentaux et critiques. Dès lors que vous jugez qu'un produit doit faire l'objet d'une réévaluation du bénéfice/risque, cet élément est largement pris en compte.

Daniel VITTECOQ

Ce point de vue vient d'être exprimé.

Jean-François BERGMANN

Il suffit de demander aux cardiologues de définir les dix moutons noirs de la cardiologie et aux neurologues les dix moutons noirs de la neurologie en se basant sur deux critères majeurs que sont les avis de la pharmacovigilance et les services médicaux insuffisants. Il n'y en a pas 14 000 en termes de classe. Nous connaissons chacun dans notre discipline les 5, 10 ou 15 médicaments qui nous posent souci depuis de nombreuses années. Lorsque Michel Biour affirme que l'Idarac n'est jamais que du Glifanan, il est évident qu'il faut le revoir avant le Tagamet. Les urgences sont connues de tous depuis de nombreuses années. Je ne comprends pas la logique consistant à commencer par le Ginkgo, alors que nous devrions parler de l'Idarac.

Daniel VITTECOQ

Je vous invite à aller jusqu'au bout du débat. Le Médiateur aurait-il été interdit du fait qu'il soulevait des problèmes ? Non. Les 2 travaux sont à faire. J'entends de la discussion que nous venons d'avoir qu'il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque dans les deux dossiers dont tu viens de parler ainsi que dans le dossier précédent. Nous pouvons lancer la re-évaluation pour ces médicaments.

Je n'ai jamais entendu dire que le Médiateur faisait partie des « moutons noirs » avant son retrait. Les deux angles d'attaque sont obligatoires pour notre travail. Je n'ai pas vocation à défendre la stratégie de l'agence. Si nous recensons les dix « moutons noirs » de nos spécialités, nous aboutirons à cinquante produits, mais ce nombre est dérisoire par rapport à celui des AMM.

Jean GARDETTE

Je rappelle que nous comptons près de 16 000 AMM.

François HEBERT

Le programme de révision s'appuie sur des critères qui permettent d'avoir une approche systématique : bénéfice insuffisant, distribution ciblée sur la France et non d'autres pays, médicaments qui ont fait l'objet de mesures de sécurité sanitaire dans des pays voisins, signaux de pharmacovigilance. Cette approche n'empêche pas d'ajouter des médicaments qui font l'objet d'une réévaluation du bénéfice/risque et suscitent des inquiétudes de votre part. Ce n'est pas contradictoire.

Jean-François BERGMANN

Le système n'est pas efficient. Le groupe Gastroentérologie devrait étudier parmi les trois premiers médicaments prioritaires qui lui ont été communiqués le Tagamet. Ce n'est pas le premier que nous choisirions. En outre, il est difficile d'étudier le Tagamet sans regarder les anti-H2. L'un des critères porte sur le volume de vente. L'un des anti-H2 est peu vendu. Il serait analysé sans étudier les autres médicaments anti-H2. Cette décision n'a pas de sens d'un point de vue clinique. Cette façon de prioriser ne correspond pas à la réalité de l'utilisation des médicaments. Les critères de volume de vente ou pédiatriques ne doivent pas être intégrés à nos réflexions. Il est insensé d'étudier le Tagamet sans étude de la Famotidine.

Nous pouvons définir les médicaments en tenant compte de nos connaissances, des données de la pharmacovigilance et des données de service médical rendu insuffisant. Pour l'instant, nous avons une technique d'errements qui est critiquable et inefficace dans la priorisation des révisions des AMM.

Jean GARDETTE

Il faut bien faire attention aux deux méthodes d'entrée en matière de réévaluation du rapport bénéfique/risque. La méthode classique toujours utilisée ici part de l'existence d'un signal de pharmacovigilance des problèmes que vous remontez et des produits détectés comme étant potentiellement à risque. La seconde approche en cours de mise en œuvre porte sur la révision systématique de la pharmacopée antérieure à 2005. Ces deux méthodes complémentaires permettront d'analyser l'ensemble des produits. Ce sont deux approches différentes que nous devons conserver.

Claude THERY

Jean-François Bergmann est intervenu sur le Tanakan. Tu affirmes que nous avons étudié rapidement ce médicament. J'ai passé plusieurs heures à consulter un dossier très volumineux.

Daniel VITTECOQ

Il a été étudié dans les groupes de travail.

Claude THERY

Il y avait 700 pages sur le Tanakan/Ginkgo lorsqu'il a été présenté. Je ne peux entendre qu'il a été étudié de façon superficielle au sein de notre instance.

Jean-François BERGMANN

Je n'ai pas dit qu'il avait été étudié de manière superficielle, j'ai dit que ce n'est pas une priorité. J'ai regretté que tu passes autant de temps sur un médicament inefficace. J'aurais préféré que tu passes du temps sur le dossier Adancor ou le Minoxidil. Il est absurde de passer du temps sur un placebo comme le Tanakan. Il est regrettable de rédiger 16 000 pages pour montrer que Tanakan est un placebo et d'utiliser tes compétences sur ce sujet. C'est une mauvaise utilisation de ton intelligence.

Michel LIEVRE

Le travail sur Tanakan a été réalisé sur les médicaments de la même catégorie, tous les vasodilatateurs, envisagés en commun. Comme tu le demandais pour les anti-H2, ce dossier classait les médicaments par groupe et indication. L'indication majeure de ces produits concerne le cerveau. Il semblait important que cette catégorie de médicaments soit revue.

Le groupe cardiologie a revu les points qui relevaient de sa compétence, à savoir la claudication intermittente et le syndrome de Raynaud. Le groupe neurologie a revu ces produits pour d'autres indications. Cette méthode a une certaine cohérence. Un placebo ne pose évidemment pas de problème d'efficacité ou de sécurité. Pour le moment, nous n'avons aucun retour sur ce sujet.

Il est important de vérifier que les substances qui ont le nom de médicament apportent un bénéfice. A partir du moment où elles n'apportent pas de bénéfice, je ne pense pas qu'elles aient leur place dans la pharmacopée.

Daniel VITTECOQ

Je propose de clore ce débat, tout en vous invitant à se garder de la critique systématique ce d'autant que nous parlons devant des caméras. Tu l'as peut-être manqué dans les groupes de travail. C'est un travail très ancien d'étude du bénéfique/risque qui a abouti à ce que le dossier arrive devant la commission AMM. Je suis désolé, mais je passe du temps chaque lundi à la réunion bénéfique/risque pour étudier tous les médicaments pour lesquels on envisage une re-évaluation. Je t'invite à te joindre à ce travail. Tu pourras dire tout ce que tu as dit là. Ensuite, cela va rebondir vers les groupes de travail qui seront obligés d'établir une hiérarchie. Les personnes travaillent parallèlement à l'activité de la commission.

Jean-François BERGMANN

Je demande des explications depuis plusieurs mois sur le fonctionnement de cette réévaluation. Tu me dis aujourd'hui qu'elle se réunit le lundi.

Daniel VITTECOQ

Nous discutons de la pharmacovigilance. C'est le principal intérêt de l'expertise clinique de faire apparaître des éléments qui n'apparaissent pas dans la pharmacovigilance. Les groupes de travail qui hiérarchiseront les médicaments seront fondamentaux.

Jean-François BERGMANN

J'ai un profond respect pour le travail de chacun, mais expliquez-nous comment nous pourrions identifier les médicaments les plus problématiques. Tu le sais très bien. L'explication sur les méthodes optimales de travail des groupes de travail serait la bienvenue.

Daniel VITTECOQ

Il ne faut pas rester bloqué sur le Score. Je propose de revenir à l'ordre du jour.

Michel LIEVRE

Le dernier dossier de ce point est un générique du Valsartan. La modification est administrative.

Jean DOUCET

J'aurais aimé connaître l'avis d'Albert Trinh-Duc sur l'Anexate. Le dossier a été revu sur le plan de l'anesthésiologie. Or ce produit est utilisé par les urgentistes ou réanimateurs. Je voudrais savoir si l'ensemble des points rapportés à ce médicament sont justifiés. Les modifications apportées ne risquent-elles pas de ralentir le souhait de l'urgentiste de prescrire l'Anexate lorsque le patient est dans le coma ?

Albert TRINH DUC

Nous utilisons l'Anexate lorsque nous sommes certains que le patient souffre d'une intoxication médicamenteuse uniquement aux Benzodiazépines. Or, l'intoxication médicamenteuse à ce médicament est généralement liée à un cocktail de psychotropes. En outre, il est toujours très difficile de savoir si le patient n'a pris que ce médicament. En pratique, nous utilisons peu l'Anexate.

L'intérêt de ce médicament est manifeste lorsque le patient dort trop, et qu'il faut protéger les voies aériennes en le réveillant ou en l'intubant pour que le produit s'élimine tranquillement sans risque d'inhalation. Nous l'utilisons en pratique chez les personnes âgées qui ne font pas d'intoxication médicamenteuse volontaire, qu'on nous envoie en nous informant que le patient est somnolant. Bien souvent, il s'agit de surdosage par accumulation de benzodiazépines, lorsque le patient arrive, on nous dit qu'il a fait un AVC massif, mais le scanner ne donne rien. Un peu d'Anexate permet de les réveiller sans les intuber. Nous entretenons le médicament avec une seringue électrique. De plus en plus souvent, l'Anexate a toute sa place en cas de surdosage médicamenteux chez les personnes âgées. Nous utilisons très facilement ce produit qui ne présente pas de souci particulier.

VI. Médicaments dérivé du sang et dérivé immuno-transplantation

Daniel VITTECOQ

L'Immunoglobuline Hépatite B bénéficie d'une ATU équivalente à une AMM. Nous avons fait des efforts, mais la situation n'est pas satisfaisante.

Evaluateur de l'Afssaps

Au niveau de l'Europe, nous disposons de deux Core SPC pour les Immunoglobulines, selon les modes d'administration IV et IM en vigueur depuis 2006. Un *Concept paper* a été rédigé sur la nécessité de faire un *guideline* pour le développement clinique des Immunoglobulines spécifiques, et un guideline est en cours de rédaction sur les Immunoglobulines anti-hépatite B.

Les spécialités enregistrées en immunoprofylaxie qui regroupe les indications AES, les nouveau-nés de mère VHB+, les hémodialysés et les non répondeurs. En procédure centralisée a été enregistrée ImmunoGam des laboratoires Cangene. Le dossier clinique était composé de deux études PK chez 60 et 75 volontaires sains et une étude de phase 3, conduite en même temps qu'une étude chez 178 enfants nouveau-nés et 23 adultes. L'AMM a été octroyée en 2010, puis retirée quelques mois plus tard à la demande des laboratoires.

Uman Big des laboratoires Kedrion a été enregistrée dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle dans laquelle la France n'était pas impliquée. Elle a donné lieu à un arbitrage au CHMP. L'étude PK a été menée chez 15 patients. Ce laboratoire a reçu une AMM en 2008 en s'engageant à mener une étude chez des nouveau-nés de mères porteuses du VHB+. L'étude de phase 4 démarrera prochainement.

Pour les indications d'immunoprofylaxie, les études seront menées chez les nouveau-nés, étant donné qu'il n'y a pas suffisamment de patients parmi les autres populations.

En France, la sérovaccination est recommandée chez le sujet AgHBs+ ou de statut inconnu exposé au VHB. La sérovaccination correspond à une dose de vaccin et l'immunoglobuline HB IM du LFB qui est la seule spécialité disponible en France.

Une ATU de cohorte a été octroyée en 1995, puis renouvelée chaque année, avec une échéance en décembre 2011. Elle traiterait 10 000 patients par an. Le LFB a déposé une nouvelle demande d'AMM pour sa spécialité en septembre 2009, pour les indications d'immunoprofylaxie. Cette demande comporte les mêmes indications que celle du Core SPC européen, tout en ajoutant à l'ATU les non répondeurs et des intervalles supérieurs de posologies.

Le dossier clinique était composé d'une étude de PK chez 15 volontaires sains suivis pendant trois mois. Il est apparu un problème sur la validation de la méthode de dosage utilisée. Les réponses aux questions n'ont pas été considérées comme satisfaisantes. Il était difficile d'apprécier le profil pharmacocinétique et d'efficacité des anticorps anti-HBs. Nous nous sommes posé la question de la durée de l'immunoprotection car 20 % des sujets n'avaient pas le seuil d'anticorps considéré comme protecteur après J28, notamment pour les populations des hémodialysés ou des non répondeurs, pour lesquelles le RCP recommande une administration tous les deux mois. La revue de la littérature ne contenait aucune donnée sur les posologies.

Au niveau de la sécurité, il n'y a pas grand-chose à dire. Les effets indésirables rapportés étaient conformes aux effets attendus et recensés dans le RCP. Il y a eu un avis favorable pour la sécurité.

Nous avons étudié ce médicament dans divers groupes de travail. Considérant qu'il n'y avait pas eu de signal de sécurité depuis la mise à disposition dans le cadre de l'ATU de cohorte, et que c'est la seule spécialité disponible pour ces patients, nous avons proposé un avis favorable pour l'AMM, sous réserve que le laboratoire s'engage à mener une analyse rétrospective ou une étude prospective post-AMM chez un nombre suffisant de nouveau-nés, en évaluant l'efficacité de la prévention de la sérovaccination, conformément aux recommandations du Conseil d'hygiène et de sécurité publique de France.

Nous avons convié le LFB à cette commission d'AMM. Ses représentants nous ont soumis un article et un *abstract* comprenant une étude prospective et une étude rétrospective qui utilisent leur spécialité. Les représentants du LFB viendront nous en parler rapidement. La question posée aux membres de la commission est : êtes-vous pour ou contre l'octroi de l'AMM ? En cas de réponse favorable, il faudrait que le laboratoire s'engage à mener une étude prospective ou rétrospective. Si les deux études menées à Nancy et Mayotte sont satisfaisantes, le LFB devra nous fournir les données complètes de ces études. En cas de rejet de l'octroi de l'AMM, il faudra renouveler l'ATU de cohorte et attendre l'évaluation des données qui nous seront soumises.

Daniel VITTECOQ

Nous l'attendons depuis un certain temps. Je propose d'écouter les représentants du laboratoire. Y a-t-il des conflits d'intérêt particulier ?

Evaluateur de l'Afssaps

Non.

Marie-Claude BONGRAND

Nous utilisons ces produits depuis le 1^{er} janvier 1995.

Daniel VITTECOQ

Je remercie les membres du LFB de s'installer et d'éclairer la commission AMM sur un sujet singulier étant donné que nous parlons de l'ATU la plus ancienne de l'Agence. Nous notons le désir du LFB de faire évoluer son produit vers une AMM et une frustration de n'avoir pas pu statuer sur celle-ci depuis longtemps.

Représentant du laboratoire LFB

Je vous remercie de nous recevoir et de nous donner la possibilité de vous donner des données complémentaires sur ce produit. Cette ATU est très ancienne. Le LFB Biomédicament est un laboratoire intégralement détenu par l'Etat, avec une mission de santé publique auprès des patients et praticiens. C'est dans le cadre de cette mission que nous commercialisons cette Immunoglobuline dont les ventes très restreintes posent des problèmes de développement. Nous avons déposé cette AMM. Nous allons présenter quelques données complémentaires.

Je suis le Directeur des affaires pharmaceutiques de LFB Biomédicament et pharmacien responsable. J'ai demandé au Directeur des affaires réglementaires du LFB en charge de la soumission du dossier, et à un hépatologue et responsable de l'étude post-AMM, de faire le point sur le dossier et les études complémentaires.

Représentant du laboratoire LFB

Je propose de rappeler le contexte de cette ATU. En 1994, lors du changement de statut des produits dérivés du plasma, la plupart de nos spécialités ont été commercialisées sous ATU, même si quelques-unes ont obtenu l'AMM. Entre 1994 et 2011, le laboratoire a obtenu plus de 20 AMM. Les efforts de développement ont porté sur la mise à disposition des produits développés depuis cette période, les extensions de gamme (nouvelles présentations et concentrations), les extensions d'indication, notamment dans le cadre des Immunoglobulines, et surtout l'introduction des tables de sécurisation biologiques spécifiques telle que la nanofiltration et le chauffage à sec. L'IGHBS IM est la dernière des ATU accordée à LFB Biomédicament.

Je propose de livrer quelques informations sur ce produit. Il est disponible en deux présentations. .

Je propose de rappeler l'historique du dossier. Nous avons organisé une réunion en janvier 2008 avec l'AFSSAPS sur l'aboutissement de cette ATU. L'AFSSAPS a souhaité que nous déposions une nouvelle demande d'AMM au-delà de la mesure d'instruction. Nous avons rédigé un dossier complet sur la base d'un usage médical bien établi. Le produit est utilisé en France depuis au moins quinze ans. En conformité avec le core SPC européen, nous avons déposé cette nouvelle demande d'AMM le 30 juillet 2009. Nous avons reçu sept mois plus tard un avis favorable sur les plans pharmaceutiques et sécurité virale et une mesure d'instruction sur le plan thérapeutique. Le 11 janvier, nous avons répondu à cette mesure d'instruction. En septembre 2011, nous avons fait part à l'AFSSAPS de notre souhait d'échanger sur les possibilités de générer les nouvelles données.

Représentant du laboratoire LFB

Nous avons étudié les différentes possibilités dans le cadre des indications que nous avons revendiquées qui sont celles du core SPC de l'EMA. Je propose de donner la parole à notre hépatologue pour qu'elle commente les différentes indications.

Représentant du laboratoire LFB

En ce qui concerne l'indication « contamination accidentelle des sujets non immunisés », il s'agit de quelques cas sporadiques qui rendent l'étude difficile à réaliser. Chez les patients hémodialysés, depuis la vaccination obligatoire instituée en 1981, le respect des règles d'hygiène universelle et le fait de placer les patients Hépatite B positifs dans des salles différentes, l'utilisation d'érythropoïétine qui permet de diminuer la transfusion chez les patients insuffisants rénaux, entraîne une diminution significative de la transmission chez les patients hémodialysés.

Pour les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après la vaccination et qui ont besoin d'une protection continue, il s'agit de cas sporadiques.

La seule indication restante est l'indication chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B.

La sérovaccination du nouveau-né est une pratique reconnue avec une conduite codifiée étayée par des données de la littérature. La sérovaccination versus la vaccination seule a montré son efficacité dans la méta-analyse Cochrane publiée en 2006. Différents textes des autorités codifient la prise en charge de la sérovaccination avec une recommandation de quatre injections pour un grand prématuré ou un enfant de moins de deux kilos, ou une conduite en trois doses de vaccination. La sérovaccination est également recommandée dans les RCP des vaccins Engerix et Genevac.

Je propose de présenter deux études publiées récemment sur l'Immunoglobuline. La première a été publiée en 2009 par une équipe de gynéco-obstétrique Nancy. Son but était d'évaluer l'efficacité de la sérovaccination chez les nouveau-nés de mères antigène HBS+. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 9 ans, menée du 1^{er} janvier 1993 au 31 décembre 2001 incluant 60 nouveau-nés de mères antigène HBS+. Le traitement institué portait en une dose d'Immunoglobuline à la naissance, et une nouvelle dose si la mère de l'enfant était AgHBE+. Le schéma de vaccination comportait quatre doses.

Chez les 60 enfants inclus dans l'étude, l'AgHBE était présent dans 8,3 % des cas chez la mère donc chez 5 mères sur les 60. L'évaluation a été réalisée un à trois mois après la troisième dose des vaccins, avec un suivi sérologique classique. Il a été remarqué que 95 % des enfants n'ont pas été contaminés. Un perdu de vu à M3. Un anticorps HBS contrastait avec la présence d'antigène HBS+. Deux enfants étaient contaminés de manière certaine, soit 3,3 % de contamination dans cette cohorte. Ces enfants étaient nés de mères AgHBE+. Ils ont bénéficié de deux doses d'Immunoglobuline. Pour le premier, nous avons pensé que la contamination s'était déroulée *in utero*. Il a développé une hépatite chronique qui n'est toujours pas traitée à l'âge de six ans.

Le second enfant a été diagnostiqué à cinq mois de naissance. Il souffrait d'une hépatite aigue symptomatique qui a guéri spontanément en trois mois.

La conclusion de cet article souligne l'efficacité de la sérovaccination anti-VHB et soulève une question sur le schéma thérapeutique de mères AgHBE+. Il souligne la nécessité d'une surveillance sérologique des enfants après la naissance. En effet, la maladie a été diagnostiquée chez un enfant après la naissance.

Le deuxième article sur notre sujet a été publié en février 2011 par une équipe conjointe de Mayotte et de l'Hôpital Cochin, évaluant la pratique et l'efficacité de la sérovaccination chez les nouveau-nés de mères AgHBS+. Mayotte est une île située à proximité de Madagascar. Cette zone est une zone endémique moyenne pour le VHB. L'étude très intéressante a été conduite de manière rétrospective de 1994 à 2007 dans l'Hôpital et les 19 centres maternels de santé de Mayotte. Elle a permis l'identification d'une centaine d'enfants. La sélection a porté sur l'enfant âgé de plus de 9 mois, afin d'évaluer de manière certaine l'efficacité de la sérovaccination, et né de mère antigène HBS+. Les traitements étaient conformes aux recommandations françaises avec une à deux doses d'Immunoglobuline et un schéma vaccinal en trois ou quatre injections.

Le résultat de cette étude révèle que 83 % des nouveau-nés ont reçu une sérovaccination complète. Donc, une très bonne observance des recommandations. La population diffère de celle de Nancy. Dans plus de 60 % des cas, la mère est porteuse de l'AgHBE+. Dans 40 % des cas, le virus réplique activement avec un log supérieur à 7 de copie virale. A l'âge médian de cinq ans, nous notons une bonne réponse vaccinale de 76 % des enfants protégés avec un taux d'anticorps HBS supérieur à 10 unités malgré une sérovaccination incomplète pour 12 enfants.

Ensuite, nous avons enregistré 6 enfants avec un anticorps anti-HBS+ avec un anticorps anti-HBC et un ADN indétectable, 1 % avec un anticorps anti-HBC isolé, et 14 % d'enfants séronégatifs, c'est-à-dire que nous ne retrouvons pas les anticorps anti-HBS. Cette situation ne signifiait pas l'absence d'efficacité de la vaccination, le critère étant supérieur à 10 unités. Parmi ces patients, 3 enfants ont connu un échec prouvé de la sérovaccination. Le premier était porteur de l'antigène HBS. 2 enfants avaient un ADN détectable, sans anticorps HBS, donc une infection HBV occulte

La conclusion de cet article retrouve une très bonne observance de la sérovaccination sur Mayotte, permettant une haute protection de cette population à endémie moyenne, de transmission fœto-maternelle du virus de l'hépatite B.

La cohorte ELFE est une importante cohorte d'observation débutée en mars 2011. Elle portera pendant vingt ans sur l'observation d'enfants nés au cours de la même période. Elle est pilotée par l'Institut national d'études démographiques et l'INSERM, avec le soutien de l'INVS, l'INSEE, trois directions ministérielles et la CNAF. Elle a été lancée en mars 2011. La quatrième et dernière vague débutera en décembre 2011. 20 000 enfants seront inclus dans cette cohorte, dont 10 000 bénéficiant d'un recueil biologique donnant lieu à une collecte et un stockage par l'EFS.

L'un des objectifs de cette étude a été souligné dans le plan national de lutte contre les hépatites 2009-2012. Il s'agit de l'objectif 5.2 (action 7 du programme) concernant l'évaluation de femmes enceintes dépistées, et la couverture vaccinale des nouveau-nés afin d'apprécier si une modification de la réglementation doit être envisagée. Cet objectif sera notamment réalisé par l'analyse des résultats de la cohorte ELFE. Il s'agit de « *l'estimation de la couverture de détection de l'antigène HBS durant la grossesse et de la réalisation d'un suivi clinique et sérologique des enfants nés de mères porteuses de l'AgHBS et sérovaccinés à la naissance* ». Cette enquête de validité est en cours.

Représentant du laboratoire LFB

L'intérêt thérapeutique de l'immunoglobuline contre l'hépatite B est reconnu par de nombreux textes. Votre question porte sur l'immunoglobuline de l'hépatite B du LFB. Il est selon nous très difficile de rédiger des études prospectives dans les indications sporadiques. J'ai connu cette situation il y a très longtemps au sujet de l'AZT. Il nous reste ces indications de sérovaccination. Les résultats ne sont pas entièrement satisfaisants car ils portent sur les associations d'immunoglobuline et de vaccin, mais ce protocole est largement reconnu par tout le monde.

Il est impossible de rédiger d'autres schémas qu'un suivi. Nous disposons de deux études de suivi sont disponibles. L'étude ELFE sera le reflet de la pratique. Nous sommes en contact avec ces équipes pour mettre des données précises à disposition de l'AFSSAPS.

Nous souhaitons qu'une AMM soit octroyée car la situation est inconfortable pour le LFB et l'AFSSAPS. Nous nous engageons à soumettre des données supplémentaires si vous pensez que cette action répond à votre demande.

Daniel VITTECOQ

Vous n'êtes pas venus les mains vides car vous présentez enfin ces deux études sur un produit disponible en ATU. Ces études auraient pu être réalisées bien avant. Chaque année, en fin d'exercice, nous pensions qu'il était temps que le LFB réalise ces études. Je ne pense pas que vous puissiez faire davantage que ces études. Nous n'allons pas comparer votre immunoglobuline aux autres. Mes questions portent sur des aspects pharmacologiques. La dose à utiliser est-elle claire sur les tous petits poids ? En outre, les doses sont-elles correctes suivant la hauteur de la répllication virale au moment de l'accouchement ?

Représentant du laboratoire LFB

En ce qui concerne les petits poids, les recommandations portent sur les bébés inférieurs à deux kilos, soit une prophylaxie prévoyant quatre injections vaccinales.

Daniel VITTECOQ

Je voudrais entendre ceux qui se sont prononcés sur le dossier. Il me semblait que le niveau d'immunoglobuline sur le long terme par rapport au poids n'était pas totalement précis.

Evaluateur de l'AFSSAPS

Nous n'avons aucune donnée concernant la pharmacocinétique chez l'enfant. Nous savons que chez l'adulte, avec le même schéma d'utilisation, les données disponibles montrent que nous n'avons pas une séroprotection intégrale au delà de 1 mois.

Représentant du laboratoire LFB

Nous n'avons aucune donnée chez l'enfant, mais nous avons tout de même des données sur l'immunoglobuline. C'est une immunoglobuline classique. Il n'y a pas d'inquiétude particulière à avoir sur notre immunoglobuline. Le point est lié au fait qu'au niveau pharmacocinétique, nous administrons 500 unités chez l'adulte et 100 unités chez l'enfant, soit 30 unités par kilogramme chez l'enfant, contre de 10 à 8 unités chez l'adulte. Nous ne pouvons pas procéder à une extrapolation immédiate. Pour ma part, je ne me sens pas capable de demander aux cliniciens d'effectuer des prélèvements pour connaître le profil cinétique de ces nouveau-nés. Je ne sais pas si j'y serais favorable si cela s'avérait nécessaire.

Bertrand DIQUET

J'ai lu l'étude de pharmacocinétique incluse dans le premier dépôt de demande d'AMM du LFB. Cette étude a été conçue selon un protocole classique chez le sujet sain pour obtenir des informations concernant le temps de présence, le niveau d'exposition et la durée d'imprégnation. Je n'emploie volontairement pas les termes techniques de pharmacocinétique.

Le déroulement de cette étude n'a pas été mouvementé, mais délicat. Plusieurs changements d'investigateur ont été liés à l'évolution de la société qui a réalisé l'étude clinique. Cette situation n'est absolument pas liée au produit. Il apparaît à la fin de l'étude que dans au moins trois cas, le niveau d'exposition à long terme est inférieur aux 10 UI/ml présentées dans le protocole comme devant être atteintes absolument. Cela veut-il dire pour autant qu'il n'y a pas de protection ? La réponse est impossible à donner car l'étude a été menée chez des sujets sains.

Est-ce que cela permet de dire que la molécule est différente des autres ? Aux erreurs d'expérience près, avec l'incertitude liée au calcul des paramètres pharmacocinétiques, il s'agit d'une immunoglobuline comme les autres, dont la demi-vie, le temps de présence sont équivalents à ceux d'une immunoglobuline banale. Cependant, ces études pharmacocinétiques ne donnent aucune possibilité d'extrapoler quant à l'activité. Les conclusions reposent sur la présomption universellement acceptée que la concentration en immunoglobuline exprimée en activité, et non en concentration, entraîne une protection.

Cela étant dit, l'étude ne porte pas sur un grand nombre de sujets. Cette situation est conforme au minimum vital des études habituellement entreprises dans ce genre de protocole. Il n'est pas possible, comme cela vient d'être dit, d'extrapoler des paramètres cinétiques mesurés chez les sujets sains aux bébés et aux nouveau-nés.

Daniel VITTECOQ

Certes, mais nous en avons besoin. C'est réalisable.

Bertrand DIQUET

C'est réalisable à condition de mener une étude chez les nouveau-nés et d'effectuer des prélèvements auprès de cette catégorie dans le cadre d'une approche de population. Cela reste malgré tout une étude entraînant des prélèvements chez les tout petits, ce qui pose parfois des difficultés.

Evaluateur de l'Afssaps

Généralement, l'étude pharmacocinétique est un support pour la démonstration d'efficacité du vaccin. En raison de la difficulté d'investiguer, nous aurions pu être prêts à baser notre décision sur les données pharmacocinétiques, mais nous manquons d'études concernant l'enfant. Celles sur l'adulte ne sont pas très rassurantes. Cette situation ne nécessite pas obligatoirement une investigation pharmacocinétique chez l'enfant. Un support de démonstration via les études observationnelles devrait représenter une réponse. Nous devrions trouver ailleurs dans le dossier la réponse à cette interrogation. Selon moi, il conviendrait d'étudier si l'efficacité est démontrée au travers de cette étude rétrospective.

Représentant du laboratoire LFB

Nous ne pouvons pas faire le « tri » entre ce qui tient de l'immunoglobuline et de la vaccination. Les données brutes de l'étude de Nancy révèlent que des anticorps sont dans des niveaux satisfaisants à neuf mois. Cette situation est certainement liée à la vaccination, moins à l'immunoglobuline. Mais, la somme de

la vaccination et de l'immunoglobuline a permis d'atteindre un niveau d'anticorps total satisfaisant et surtout de protéger les enfants. Je serais très réticent vis-à-vis de la réalisation d'une étude qui étudierait les taux d'anticorps à trois semaines, pour des raisons éthiques et de coût de l'étude.

En revanche, nous devons évaluer le rapport bénéfice/risque de cette spécialité. Il est exclu de faire autrement. En raison des données économiques liées à cette molécule, il faut aussi raisonner en fonction de ce que nous pouvons vous procurer. Nous agirions différemment si nous développions cette molécule pour un marché mondial. Nous avons demandé à déposer cette AMM dans le cadre d'un « well-established use », c'est-à-dire où aucune donnée propre au produit n'est nécessaire. En effet, nous estimons que les molécules sont suffisamment établies et les méthodes de production suffisamment reproductibles pour que ce genre de question ne se pose pas.

Evaluateur de l'AFSSAPS

Le « well-established use » ne pouvait pas s'appliquer car vous vous êtes conformés à des indications du core SPC alors que les indications et posologies étaient différentes pour l'ATU. L'AFSSAPS a indiqué au LFB que des indications et des posologies différentes imposeraient de présenter des données d'efficacité et de tolérance du produit dans ces indications et posologies.

Représentant du laboratoire LFB

Certes, mais ce n'est pas recommandé dans la directive. Je n'ai pas assisté à la réunion sur ce sujet.

Daniel VITTECOQ

Pour les petits poids, la question de la hauteur de la réplication virale est-elle suffisamment précise ?

Représentant du laboratoire LFB

Une question n'a pas encore été abordée ici, car il s'agit d'une autre discipline, il s'agit de la prise en charge de la mère. Actuellement, il convient de se demander s'il faut traiter les femmes répliquantes en fin de grossesse, avec un antiviral et pendant l'accouchement. Dans l'étude de Mayotte, nous comptons 40 % d'importantes répliquations virales, c'est-à-dire une réplication virale supérieure à 7 logs. Il s'agit de patientes très répliquantes. Nous ne comptons que trois échecs prouvés dans ce domaine.

Jean-François BERGMANN

Ces trois échecs sont-ils survenus chez des femmes très répliquantes ?

Représentant du laboratoire LFB

Je n'ai pas la réponse à cette question.

Jean-François BERGMANN

C'est un sujet majeur. Les études de Taïwan ont prouvé que la sérovaccination chez les femmes ayant 8 ou 9 logs avait un taux d'efficacité proche de 60 %. Il y avait 40 % d'échec chez les femmes à 8 ou 9 logs. Les trois échecs de Mayotte sont-ils survenus chez des femmes fortement répliquantes ? Dans les données pharmacodynamiques du 5.1 de ce produit où nous sommes tenus de donner les informations thérapeutiques utiles pour l'utilisateur, la vraie problématique n'est-elle pas liée à la faible efficacité de la sérovaccination chez les femmes très répliquantes ? Ne faut-il pas informer les femmes chinoises qui accouchent en France, HBS+ et à 7 ou 8 logs, que la sérovaccination ne permettra pas de couvrir le nouveau-né dans 4 cas sur 10 ? Les maternités qui accueillent des femmes chinoises pratiquent presque toutes une prophylaxie médicamenteuse antivirale en plus de la sérovaccination lors du dernier trimestre de la grossesse. N'est-ce pas un point majeur du bon usage de ce produit et de la bonne couverture des nouveaux nés ?

Représentant du laboratoire LFB

En réponse à la question sur le poids, l'étude de Nancy ne comportait pas d'analyse des sous-groupes montrant une meilleure efficacité sur le groupe ayant reçu une forte dose. ? Il apparaissait simplement une tendance à ce qu'une dose légèrement supérieure soit plus efficace.

Daniel VITTECOQ

Ces éléments ont-ils été apportés au dossier ? Avez-vous joint une étude complète sur ce point à votre dossier ?

Représentant du laboratoire LFB

Nous sommes à votre écoute et à votre disposition, Monsieur le Président. L'étude la plus récente sur ce sujet date de 2011. Nous avons contacté la maternité de Nancy pour récupérer les données sources afin de rédiger un rapport clinique pour répondre à vos questions à partir des données sources.

Evaluateur de l'AFSSAPS

L'étude de Nancy a porté sur cinq mères AgHBE+. Deux enfants sur cinq étaient malades. Le LFB nous a transmis uniquement un article et un *abstract* sur cette étude.

Représentant du laboratoire LFB

Les 2 enfants malades de l'étude de Nancy étaient de mères tibétaine et roumaine. Les spécialistes se sont aperçus que l'ADN de l'un des enfants était positif à la naissance. La rupture des membranes s'est prolongée pendant douze heures. Les chercheurs concluaient à une transmission avant l'accouchement. La sérovaccination ne peut agir dès lors que l'ADN est positif à la naissance.

Le deuxième cas est arrivé plus tardivement. Nous pouvons nous interroger sur la capacité de la sérovaccination à retarder la maladie. L'enfant atteint d'une hépatite aigüe asymptomatique a guéri en trois mois. Les anticorps initialement transmis à l'enfant lui ont éventuellement permis de répondre à la maladie et de guérir. En revanche, la sérovaccination ne peut rien faire en cas de transmission *in utero*.

Daniel VITTECOQ

Nous ne reviendrons pas sur l'efficacité de votre produit. Si nous avons renouvelé l'ATU, c'est que nous étions convaincus et le profil de sécurité aussi. Nous avons besoin du maximum de données, pas nécessairement sur votre Immunoglobuline spécifiquement, mais pour valider les stratégies. Les recommandations portent sur des points complexes. Il faut identifier les meilleures recommandations pour les femmes qui présentent les charges virales les plus élevées, donnant naissance à des enfants de petit poids. Vous devez nous aider à établir les meilleures recommandations.

Représentant du laboratoire LFB

Nous pourrions procéder à une analyse plus détaillée des données disponibles afin d'établir une revue au cas par cas. En outre, la cohorte ELFE peut apporter des éléments intéressants qui présenteraient la pratique dans sa globalité.

Daniel VITTECOQ

Je vous remercie et vous demande de nous laisser pour délibérer.

Représentant du laboratoire LFB

Je souhaite préciser que l'ATU du LFB est tellement ancienne qu'elle est survenue avant les protocoles d'utilisation thérapeutique (PUT), ce pourquoi nous ne disposons pas de données prospectives. Lorsque nous nous sommes approchés de l'AFSSAPS pour voir si nous allions faire des PUT sur les deux dernières ATU dont cette immunoglobuline, l'agence et le LFB ont conclu que cela n'allait pas apporter de grandes données vu l'habitude d'utilisation de ces produits. Nous regrettons bien entendu cette absence de données.

Nous sommes conscients de la faiblesse de notre attitude, mais soyez conscients de notre volonté de bien faire.

Daniel VITTECOQ

Nous sommes fiers d'avoir été des locomotives, mais nous ne pouvons plus accepter les grands écarts, surtout à notre époque.

Les représentants du LFB quittent la salle.

Daniel VITTECOQ

J'invite ceux qui veulent s'exprimer à le faire. Le produit existe depuis quinze ans. Nul ne comprendrait si nous revenions sur cette décision. Ce serait inimaginable. La position minimale consiste à poursuivre l'ATU. Je pense qu'il faut aller vers une AMM, mais nous devons recenser les informations absentes. Il faut que l'on étudie quelles informations supplémentaires le LFB doit nous fournir.

Evaluateur de l'Afssaps

Il convient d'analyser les données qui nous ont été fournies.

Daniel VITTECOQ

Devons-nous attendre ces données avant de statuer ?

Bertrand DIQUET

Je souhaite poser une question. Quel est le promoteur des données communiquées ce matin, le LFB, l'étude gynéco-obstétrique de Nancy ou le Centre de Mayotte ?

Daniel VITTECOQ

Ils ont demandé ces données à Nancy.

Evaluateur de l'Afssaps

Ils ont découvert les articles.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous avons revu l'article et l'*abstract* communiqués par le LFB, mais les données sont assez floues. Les références datent des années 80. Elles ne donnent lieu à aucune analyse des patients. Le LFB donne des précisions sur certains patients inclus dans l'étude de Nancy. Concernant l'étude de Mayotte, nous n'avons qu'un *abstract*. Le minimum serait que le LFB, même si nous ne souhaitons pas faire durer éternellement la situation, obtienne les données sources et nous propose une analyse.

Jean-François BERGMANN

L'étude Mayotte affirme que les chercheurs disposaient de la charge virale pour 57 % des femmes avant l'accouchement. Cette information est très importante. Si tous les enfants contaminés l'ont été en raison d'une charge très élevée des mères, c'est finalement un bon argument en faveur du produit.

Didier ARMENGAUD

Il faut cesser de dire qu'il n'est pas éthique de ne pas effectuer des prélèvements chez l'enfant. Le fait de ne pas avoir de données n'est pas éthique, même si le prélèvement est complexe d'un point de vue technique.

En outre, il faut rappeler que la transmission de l'hépatite B de mère à l'enfant est une maladie grave. Au mieux, l'enfant est porteur chronique, au pire il aura besoin d'une transplantation qui n'est pas possible à cet âge et risque de mourir d'une hépatite. La question est celle de la charge virale maternelle. Le bébé de

moins de deux kilos connaîtra une augmentation du taux d'Immunoglobuline, mais il faut différencier le taux d'Immunoglobuline passif transmis du taux d'Immunoglobuline protecteur de l'hépatite.

Une mémoire immunitaire cellulaire permet d'être très bien protégé avec moins de 10 unités par ml dans le sang. Il convient de se demander si les anticorps transmis c'est-à-dire injectés suffisent pour protéger l'enfant. Un nombre d'unités trop élevé risque de réduire l'efficacité de la vaccination. Comment faire la bonne posologie ? Il faut comprendre la corrélation entre la charge virale maternelle et d'éventuels échecs de sérovaccination. La transmission prénatale existe malheureusement, expliquant les échecs de vaccination. Nous parlons d'un délai des douze premières heures après la naissance. Il faut agir le plus rapidement possible. Nous devons nous poser la question de la posologie optimale.

En conclusion, nous pouvons dire en pédiatrie que nous pouvons faire des prélèvements sur les enfants. Il n'est pas éthique de ne pas avoir de données, et non d'effectuer des prélèvements.

Daniel VITTECOQ

Tout le monde est d'accord avec ton propos.

Albert TRINH DUC

Qu'est-ce qui se passe sur le reste de la planète, et particulièrement en Europe pour ce type de prise en charge ?

Evaluateur de l'Afssaps

Pour Immunogam, le laboratoire a mené des études auprès de 75 volontaires sains. Le laboratoire Kedrion pour Uman Big a prévu de mener une étude chez 200 nouveau-nés. Je ne sais pas de quelle manière se déroule la prise en charge dans les autres pays européens.

Daniel VITTECOQ

Ce problème concerne surtout les populations « non françaises », par exemple chinoises. Cela ne signifie pas qu'il ne faut pas étendre l'étude à l'Europe, y compris dans d'autres pays. Il apparaît une frustration concernant l'aspect réglementaire. J'entends que nous ne délivrons pas une AMM sur un simple *abstract*. Cependant, dans le domaine de la grossesse, nous avons accordé l'autorisation d'utilisation de l'AZT sur un *abstract*. Le dossier d'AMM nous est parvenu quatre ans plus tard. Heureusement qu'en France, les enfants reçoivent dans toutes les maternités de l'Immunoglobuline anti hépatite B en cas de risque de transmission. La question à poser au laboratoire concerne l'actualité et les recommandations qu'il convient de rédiger concernant la gestion des charges virales élevées pour un tel accouchement.

Je vous livre mon sentiment. Notre espérance de vie étant limitée au sein de l'AFSSAPS, d'autres nous succéderont un jour ou l'autre. Dans l'éventualité où je pouvais être certain qu'une AMM serait donnée au LFB avant notre départ, je défendrais cette idée. Nous devons poser des questions très précises au laboratoire. La Direction poursuit la mission de transmission de notre cahier des charges et de nos exigences au laboratoire.

Jean GARDETTE

Je partage ton point de vue. Un certain nombre de données sont existantes. La présentation de *l'abstract* et de l'article nous en a donné le parfum. Nous devons demander au laboratoire de s'engager formellement sur la fourniture de l'ensemble des données disponibles pour que nous puissions avancer. Nous sommes quasiment dans le cadre d'une AMM conditionnelle.

François LIARD

Que ferons-nous s'ils ne fournissent pas ces données ?

Daniel VITTECOQ

Nous ne refuserons pas à une patiente Chinoise de l'Immunoglobuline sous prétexte que le LFB n'a pas fourni les données.

Evaluateur de l'Afssaps

Ils fourniront ces données, mais la question porte plutôt sur d'éventuels résultats non satisfaisants.

François LIARD

Nous n'avons aucune donnée alors que le LFB a reçu l'ATU. Je suis totalement incompetent dans ce domaine, mais nous n'avons aucune donnée.

Daniel VITTECOQ

Nous savons que l'Immunoglobuline fonctionne et que les risques sur la sécurité sont limités. Je me tourne vers le Directeur pour savoir comment l'Agence peut obtenir les bonnes informations de la part d'un industriel.

François HEBERT

Nous ferons le nécessaire pour exercer une pression maximale pour obtenir les données. Le produit a fait la preuve de son efficacité depuis la première ATU.

Michel LIEVRE

Il est tout de même curieux qu'il n'y ait pas de cinétique chez les nouveau-nés pour un produit essentiellement utilisé chez cette population. Nous nous demandons si un certain nombre d'échecs ne sont pas dus à un trop grand espacement des injections. Le RCP stipule qu'il faut répéter les injections d'Immunoglobuline jusqu'à ce que les anticorps apparaissent à la suite de la vaccination, sans préciser l'intervalle entre les injections.

Bernard ROUVEIX

Nous avons connu cette situation avec toutes les Immunoglobulines. Le groupe Immunoglobuline a obligé le LFB et les autres fabricants à fournir des données pour obtenir l'AMM. Or nous n'avons reçu aucune information. Nous nous basons sur des données immunologiques. Il n'y a aucun intérêt à réaliser des cinétiques, si ce n'est du point de vue de la technique scientifique. Il n'existe aucun rapport en matière d'Immunoglobuline entre donnée cinétique et efficacité.

Je ne vois pas ce que la cinétique du nouveau-né pourrait apporter. Nous pourrions demander au LFB d'effectuer des études d'efficacité *in vitro*, en réalisant des simulations *in vitro* sur l'efficacité de ces Immunoglobulines. Les données cinétiques n'apportent aucune information. Comme le Président, je suis très rassuré car les données analogiques rendent compte de l'efficacité de cette Immunoglobuline. Sa structure et son activité existent à l'évidence. Il faudrait simplement que le LFB mène quelques études aisées pour nous prouver que les signaux infectés sont tués lorsqu'ils sont fixés par cette Immunoglobuline. Pour le reste, nous sommes rassurés sur l'efficacité de ce médicament. Le seul problème consiste à se demander quelle dose il faut donner chez une mère au-dessus de 7 à 8 logs. Nous n'aurons jamais la réponse à cette question.

Daniel VITTECOQ

Nous pouvons tenter de l'obtenir pour les femmes présentant une charge virale élevée lors du terme. Nous devons mener une étude dans ce domaine.

François LIARD

Il ne faut pas écrire cette recommandation dans le RCP.

Bernard ROUVEIX

Les doses données aux nouveau-nés sont extrêmement élevées par rapport à celles données à l'adulte. Cette situation soulève la question de la vaccination.

Bertrand DIQUET

Je reviens sur la nature de l'information qui sera demandée au LFB. Le contexte de Mayotte, que je connais un peu, laisse penser qu'il sera difficile de récupérer des données sources dans ce département, qui est certes le 101^e département français. Ceux qui ont tenté de mener des études sur place savent que cette tâche est très difficile. Nous nous féliciterions que l'étude d'efficacité sur les cent nouveau-nés franchisse la barre du recueil d'information.

Daniel VITTECOQ

La vision globale fonctionne correctement.

Bertrand DIQUET

Certes, mais il faut anticiper la frustration réglementaire évoquée précédemment. Je ne parviens pas à imaginer que nous soyons en mesure de recueillir des données sources à un niveau de qualité acceptable.

Daniel VITTECOQ

Je propose que nous passions au vote.

Christian RICHE

Imaginons qu'il y ait un incident et que des personnes étudient le dossier depuis l'extérieur. Toute exposition d'un dossier médical auprès de l'extérieur met un terme à la bonne foi et à la logique. Le représentant du LFB a rappelé lors de son étrange introduction qu'il était un laboratoire « ami » en tant que laboratoire d'Etat. La situation est particulièrement dangereuse en raison de leur statut. Il faudrait faire comprendre au LFB que nous n'envisageons pas de bloquer un médicament, mais que tout en continuant de l'utiliser, des techniques de surveillance et d'évaluation post-marketing peuvent aboutir à quelque chose de plus sérieux que ce dossier qui serait extrêmement compromettant s'il était consulté par des médias qui le regarderaient en secouant un dossier vide, même si le problème n'a pas de relation avec le bénéfice/risque.

Pour cette raison, je m'abstiendrai car je ne souhaite pas empêcher l'utilisation du produit. Nous ne pouvons pas imaginer que des gens n'étudient pas certains points pour nous permettre de les présenter et les analyser. Il n'est pas impossible de communiquer un dossier présentable à la Commission. J'ai failli dire au LFB qu'il n'est pas sérieux pour un laboratoire comme étant d'Etat de communiquer un dossier qui serait ridicule s'il était présenté au niveau international.

Daniel VITTECOQ

Dans l'avenir, il y aura au sein de la Commission une dissociation complète, pour ceux qui nous succéderont, entre l'expertise et la décision. Pour ma part, je ne sais pas ce qu'il faut faire pour une femme chinoise dont la charge virale est élevée. La Direction de l'AFSSAPS doit être en mesure d'obtenir des informations d'un industriel. Nous disposons de quinze ans d'expérience de l'ATU, qui quoi qu'il en soit, sera maintenue.

Christian RICHE

C'est une véritable assurance vie pour l'ancienne Agence. Je me félicite que la future agence travaille autrement car la présentation du LFB n'est pas cohérente d'un point de vue scientifique.

Evaluateur de l'Affsaps

En ce qui concerne l'utilité ou l'inutilité de données pharmacocinétiques chez l'enfant, je ne partage pas le constat sur l'absence de données sur la concentration, et le fait que nous ne saurons pas quoi faire d'un retour de données pharmacocinétiques. Ce propos me semble inexact car la concentration plasmatique réputée efficace est basée simplement sur les limites de quantification des méthodes actuelles. Nous établissons qu'il y a une persistance d'anticorps. L'absence de concentration détectable au bout de quinze jours est un mauvais signal d'efficacité. Cette étude est utile, même en l'absence de corrélation entre la concentration et l'effet. Ce seuil signifie qu'il y a une persistance ou non des taux d'anticorps dans le sang.

Daniel VITTECOQ

Nous proposons d'accorder l'AMM dans la poursuite de l'ATU moyennant des données sur le taux d'immunoglobuline ou d'anticorps chez l'enfant. La communication de ces informations est réalisable. Je ne sais quel sera le calendrier de cette communication, qui doit être fixé par la Direction. Un travail coopératif doit être mené sur le problème de la grossesse et de la charge virale.

Jean-François SCHVED

Je me refuse d'être en permanence sous la surveillance des médias. Nous menons un travail de veille scientifique dans un domaine difficile. Nous sommes filmés. Nous assumons nos propos. Nous avons vu les limites des données cinétiques sur de tels produits. Il n'est pas plus sérieux de dire qu'il est sérieux de maintenir l'ATU tout en refusant de donner l'AMM. Nous disposons de quinze ans de recul. Que peut-il arriver ?

Daniel VITTECOQ

Nous passons au vote. Vous indiquez « pour » si vous êtes favorable à l'AMM.

La demande est adoptée par treize voix favorables, cinq voix défavorables et quatre abstentions.

Evaluateur de l'Afssaps

Le second dossier de médicament dérivé du sang est une procédure nationale. Deux études ont été menées dont l'une chez les patients atteints de déficits immunitaires primitifs, l'autre chez des patients ayant un purpura thrombopénique idiopathique. Ces études sont conformes au *guideline* européen. Nous avons posé des questions et évalué les réponses. L'avis est favorable.

VII. Médicaments diabétologie, Endocrinologie, urologie et gynécologie

Jean DOUCET

En ce qui concerne le Gestodène et l'Ethinylestradiol, j'ai eu peu de temps pour consulter le dossier, comme je le disais précédemment. La modification est liée à un alignement du RCP sur un autre Gestodène/Ethinylestradiol. C'est un copier-coller sur l'ensemble du RCP. Je peux répondre aux questions en cas de besoin.

Daniel VITTECOQ

Votre groupe de travail a-t-il réfléchi à l'étude danoise ?

Jean DOUCET

Nous ne l'avons pas encore analysée.

Daniel VITTECOQ

Allez-vous l'étudier ?

Evaluateur de l'Afssaps

Les institutions européennes ont analysé les études de la cohorte danoise. Un article est paru sur ce sujet dans le *BMJ (British Medical Journal)* au mois d'octobre 2011. Cet article remet en lumière un risque thromboembolique veineux quant à l'utilisation des contraceptifs par voie orale. Les données de cet article étaient connues par l'EMA. Les résultats de la cohorte danoise ont été inclus dans l'analyse effectuée en mai 2011 sur les contraceptifs oraux et les risques thromboemboliques veineux.

Ces données confirment ce que l'on connaissait déjà, qui a donné lieu à l'actualisation du RCP de Jasmine. Pour les contraceptifs oraux de troisième et quatrième génération qui contiennent de la Drospirénone, le

risque veineux thrombo-embolique est deux fois plus élevé qu'avec les contraceptifs oraux de seconde génération. Ces données ont été jugées suffisamment robustes par l'EMA qui a intégré les résultats de la cohorte danoise, de la bibliographie et de six autres études en cours. Je rappelle que cela n'a pas été le cas pour la FDA qui considère que les données ne sont pas assez robustes pour modifier le RCP des pilules qui contiennent de la Drospirénone. Ces nouvelles données amènent à se poser des questions sur l'utilisation des contraceptifs oraux de troisième et quatrième génération dans la stratégie de la contraception des femmes. Il convient de mettre particulièrement en avant le risque avéré en rapport avec les bénéfices allégués des pilules de troisième et quatrième génération.

Il faut également réfléchir aux pratiques d'utilisation en France car 40 % des femmes françaises sous pilule prennent des pilules de troisième génération. Il faut se poser la question du positionnement thérapeutique dans la contraception des pilules de troisième et quatrième génération, sachant que de nouvelles pilules de quatrième génération vont arriver sur le marché, mais qu'elles ne contiennent pas de la Drospirénone. Nous serons particulièrement attentifs à surveiller le risque thromboembolique veineux de ces pilules.

Daniel VITTECOQ

Merci beaucoup pour cette mise au point.

Jean DOUCET

Ce sera vraisemblablement à l'ordre du jour d'un futur groupe de travail, mais ce n'est pas le cas pour le moment.

Evaluateur de l' Afssaps

Nous voulons prendre le temps d'analyser les données. L'une des complexités de ce sujet est liée à un flux de données, ce qui a permis d'évaluer le risque thromboembolique veineux. Une publication vient de paraître ce mois-ci dans le journal canadien *CMAJ (Canadian Medical Association Journal)*. Nous voulons prendre le temps d'analyser ces données afin d'évaluer le niveau d'engagement de l'AFSSAPS dans le cadre de la remise en cause des contraceptifs oraux.

Evaluateur de l' Afssaps

Des extensions d'indication sont en cours d'évaluation pour les pilules à base de Drospirénone. Le sur-risque fait partie des points pris en considération. Ce sur-risque pose problème par rapport à d'autres pilules. L'utilisation de ces pilules dans l'acné pourrait entraîner un report qui n'est pas forcément souhaitable sur ce risque. Ce sujet est en cours d'évaluation au niveau européen.

Daniel VITTECOQ

Je vois que le sujet est suivi avec attention.

Jean DOUCET

Qu'en est-il du Vikela ?

Evaluateur de l' Afssaps

La modification concerne un alignement administratif de la pilule du lendemain. Le Vikela n'est pas commercialisé.

VIII. Médicaments de prescription médicale facultative

François LIARD

Le premier dossier concernant l'Algipan a été déposé en 2009. A la suite d'une rupture d'approvisionnement de Dichlorhydrate d'Histamine, le laboratoire a déposé une nouvelle demande d'AMM concernant ce produit en retirant son principe actif. Le Baume Algipan contenait quatre principes actifs : le Dichlorhydrate

d'Histamine, la Salicylate de glycol, de la Méphénésine et du Nicotinate deméthyle. Il n'y a plus de Dichlorhydrate d'Histamine. Il reste trois autres principes actifs : Salicylate de glycol, Méphénésine et Nicotinate deméthyle.

Ces principes actifs constituaient l'objet de cette nouvelle demande d'AMM en 2009. Le laboratoire justifie cette évolution en affirmant que le Dichlorhydrate d'Histamine était en faible dosage dans cette formule. La suppression de ce principe actif ne changeait pas tellement les effets de l'Algipan.

Cet argument n'a pas semblé suffisant à l'AFSSAPS. En outre, le dossier fourni ne comportait aucune étude avec les trois principes actifs restants dans l'Algipan. Pour cette raison, nous avons demandé au laboratoire de fournir d'avantage de documentation, notamment quelques données bibliographiques sur l'association de ces principes actifs. Un essai thérapeutique préalablement présenté ici nous a été fourni sur un modèle animal, les souris, pour lequel on frottait l'une des deux oreilles avec de l'huile de Croton. Ce test d'inflammation montrait que l'Algipan diminuait légèrement l'œdème des souris frottées à l'huile de Croton. Nous avons à ce moment prononcé un projet de rejet car l'indication thérapeutique du produit et la douleur d'origine musculaire nous semblaient éloignées de l'inflammation d'une oreille de souris. Nous avons rejeté la demande d'AMM car l'efficacité du baume ne nous semblait pas démontrée.

Le Laboratoire a par la suite fourni une nouvelle étude avec une injection de Carragénine dans une des pattes des souris, provoquant une douleur, et un test de résistance à la douleur, avec un poids standardisé afin d'évaluer si l'Algipan diminuait légèrement la douleur de la patte de la souris. Le test révèle une efficacité extrêmement brève sur un petit groupe, ce qui reviendrait à dire qu'une efficacité antalgique grâce à ce produit supposait d'en mettre toutes les heures. Or nous n'avons aucune donnée sur les administrations répétées. Une nouvelle fois, cette mesure était éloignée de la douleur d'origine musculaire.

En conclusion, nous proposons d'entériner ce projet par un rejet de la demande AMM. En outre, la pharmacovigilance a rapporté deux cas de pustulose aigue généralisée avec une imputabilité probable à l'Algipan. Pour l'ensemble de ces raisons, la balance bénéfice/risque ne nous semblant pas favorable, nous proposons le rejet de la demande de l'AMM concernant l'Algipan.

Daniel VITTECOQ

Cette décision me semble sage.

François LIARD

Le modèle animal du test est validé, mais il nous semblait éloigné de l'indication du produit.

Les autres dossiers sont simples. Nous avons reçu une demande d'AMM sur le Paracétamol Substilab concernant la procédure d'usage médical établi. Le dossier médical fourni est correct. Je vous propose de rendre un avis favorable à la demande d'AMM conforme à la directive.

Le troisième dossier Frubiose Vitamine D à 1000 unités est lié à une modification des 4.4, 4.5, 4.7, 4.8 et du 5.3 mentionnant l'ajout de sorbitol comme excipient à effet notoire. Nous rendons un avis favorable.

La demande concernant le Dermazol porte, à la demande de l'AFSSAPS, sur une actualisation administrative des données. Il existe différentes formes de ce médicament. L'ancienne formule du RCP portait des indications pour toutes les formes concernées du Dermazol, quel que soit le produit. Par exemple, une crème comportait des indications pour la poudre, la formule liquide, etc. Nous souhaitons des indications correspondant à la forme pharmaceutique. Cette procédure est harmonisée pour l'ensemble des antifongiques. La demande porte sur une actualisation de l'information. Je vous propose de rendre un avis favorable.

Michel LIEVRE

Des incohérences apparaissent à ce niveau. A la page 533, les mises en garde spéciales et précautions d'emploi stipulent qu'il ne faut pas appliquer le médicament « dans l'œil, le nez ou en général sur les muqueuses ». Or il [Dermazol] est indiqué pour la formule liquide dans le traitement des mycoses « des muqueuses et semi-muqueuses ».

Daniel VITTECOQ

En quoi consistent les semi-muqueuses ?

François LIARD

Il s'agit des lèvres. Vous avez raison. Cette indication est incohérente.

Michel LIEVRE

Cette notion ne s'applique pas à toutes les formes pharmaceutiques. J'ai vu une autre incohérence : il est ajouté dans les précautions d'emploi « *qu'il faut tenir compte du risque systémique de phlébite dans les situations où le phénomène d'occlusion locale peut se produire* ». Nous ne retrouvons pas cette indication dans la notice, ce qui est gênant pour un produit de PMF. La notice ne comprend aucune mise en garde sur le risque d'occlusion. La première précaution d'emploi à la page 533 consiste à mettre en garde contre les situations de phénomènes d'occlusion. Ce point ne se retrouve pas dans la notice qui figure à la page 534. Or la notice devrait apparaître en première ligne d'un produit de PMF.

Daniel VITTECOQ

Ce propos rejoint mon commentaire préliminaire sur les notices.

François LIARD

Nous apporterons des corrections aux deux remarques soulevées.

Daniel VITTECOQ

Les notices des produits en PMF devraient être revues par des utilisateurs.

François LIARD

Des tests sont menés. Certains éléments nous échappent. Je remercie Michel Lièvre pour ses remarques.

IX. Gaz à usage médical

Jean GARDETTE

La demande porte sur un nouvel oxygène pour lequel les avis sont favorables, aussi bien sur le plan pharmaceutique que clinique. Des discussions ont porté sur les détenteurs et les pressions délivrées. Le laboratoire a donné des réponses satisfaisantes. Pour cette raison, nous proposons un avis favorable pour cette alternative au produit d'air liquide.

Daniel VITTECOQ

D'accord.

Daniel VITTECOQ

Etes-vous d'accord pour entériner les conclusions du groupe de travail Gaz à usage médical ?

Jean GARDETTE

Oui.

Daniel VITTECOQ

Vous avez tous lu le dossier. Il n'y a pas de critique particulière.

X. Médicaments biologie biotechnologie

Marie-Hélène DENNINGER

Nous avons rendu un avis favorable pour un conditionnement primaire. Nous avons suspendu lors de la dernière séance un avis favorable pour un vaccin, Immucyst. En effet, l'avis favorable était soumis à la communication de diverses informations. Le point a été reporté. Pour le moment, nous avons supprimé l'avis favorable.

Daniel VITTECOQ

Merci à tous.

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 11 heures 40.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président :

Mme Véronique ANDRIEU
M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

MEMBRES SUPPLEANTS

Mme Véronique ANDRIEU

M. Jean BERNADOU

M. Didier ARMENGAUD

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Michel BIOUR

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Bernard DIQUET

M. Bernard ROUVEIX

M. Jean DOUCET

Mme Anne GAYOT

M. Philippe MAINCENT

M. Christian JACQUOT

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Claude THERY

M. Charles MASSON

Mme Marie-Christine DENNINGER

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Thierry TRENQUE

M. Jean-François SCHVED

M. Jean-Michel WARNET

M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean-Paul GIROUD

M. Joël GUILLEMAIN

Membres de droit

Directeur adjoint: Monsieur François HEBERT
Monsieur Jean GARDETTE

**DOSSIER : IMMUNOGLOBULINE HEPATITE B IM LFB 100 UI/ml, solution injectable en seringue
préremplie**

Les représentants du laboratoire LFB