

## Commission d'AMM du 15 décembre 2011

### VERBATIM

*La séance est ouverte à 9 heures 10.*

#### **Daniel VITTECOQ**

Bonjour à tous. Nous avons un ordre du jour chargé néanmoins il me paraît important d'avoir un point d'information sur la démission du GTA. Je vous rappelle que nous sommes filmés. Comme je suis un grand démocrate, je pense qu'il faut toujours écouter les avis de chacun. La quasi-totalité des membres du GTA ont décidé de démissionner. Son Président, M. Robert Cohen, a aussi décidé de démissionner. La démission du GTA revient-elle à démissionner aussi de la Commission d'AMM ? Je l'ignore. Il faudra donc que vous clarifier ce point. Si vous démissionnez également de la Commission d'AMM, il vous faudra nous quitter. Ce que, bien entendu, nous regrettons. Vous pouvez exposer brièvement les raisons qui vous ont conduites à prendre une telle décision. Si vous êtes d'accord, je vous dirai pourquoi je n'ai pas personnellement démissionné. Nous pourrions ouvrir un point de discussion avant d'aborder l'ordre du jour de notre réunion.

#### **Robert COHEN**

Le travail du GTA s'inscrivait dans un domaine des maladies infectieuses, mais ce qui se passe pour ce groupe de travail constitue pour nous que le reflet d'une situation de dégradation des missions de l'AFSSAPS. Dans notre pays, la résistance par production de bêta-lactamases à spectre élargi croît et entraîne des problèmes de santé publique majeurs. Un groupe de travail sur la prise en charge des infections respiratoires hautes a été mis en place voilà plus d'un an avec un objectif clair de redéfinir, pour la première cause de prescription des antibiotiques, les schémas thérapeutiques. L'un des objectifs majeurs de ce groupe de travail était de permettre une réduction de la prescription des antibiotiques en général et des céphalosporines en particulier, qui représentent le premier facteur favorisant l'émergence des bêta-lactamases à spectre étendu. Ce groupe de travail s'est réuni, ses experts ont été choisis, leurs conflits d'intérêt ont été communiqués à l'administration qui n'a réfuté aucun d'entre eux. Nous aboutissons à une recommandation dont les messages portent, en premier lieu, sur la réduction des antibiotiques et en second lieu, de prescrire de l'amoxicilline ou l'association amoxicilline-acide clavulanique (molécules génériques par plus de 15 fabricants depuis des années). Ce groupe a établi des recommandations de qualité, qui ont passé les comités de validation et tous les filtres. Or quelle fut notre surprise, alors que nous sommes dans la prescription hivernale maximale et que le premier antibiotique prescrit dans le traitement de la sinusite était une céphalosporine, de constater que l'AFSSAPS ne pouvait publier nos recommandations, au prétexte que des conflits d'intérêts avaient été relevés, conflits qui avaient été déclarés dès l'origine. La logique « juridique » empêchant la direction générale s'oppose clairement à la logique de santé publique. Or c'est cette dernière qui avait conduit nos démarches et décisions jusqu'à présent. Nous participions à cette commission, conduits par cet impératif de santé publique. Je pense qu'il en est de même pour la plupart des personnes présentes dans cette salle. Ce sujet nous semblait exemplaire. Les recommandations avaient pour but essentiel de tenter de freiner les résistances en prescrivant des antibiotiques moins forts. Or suite à l'arrêt du Conseil d'Etat du 27 avril, la règle a été revue. Pour nous s'est fait jour une opposition claire entre la santé publique et la logique juridique.

Par ailleurs, si l'arrêt du 27 avril avait revêtu une si grande importance, il eut fallu arrêter nos travaux dès le mois de mai. M. Maraninchi était venu nous voir en septembre pour nous informer de l'adoption d'une

nouvelle loi et de sa volonté de l'appliquer, en précisant que les démarches en cours continuaient jusqu'à sa mise en œuvre. Je vous avais indiqué que la participation à la nouvelle agence ne m'intéressait pas mais que je continuerai d'assumer les affaires courantes. Aujourd'hui, l'administration poursuit une logique visant à ne pas être remise en cause par le Conseil d'Etat et voir une de ses recommandations entachée de nullité. Nous, nous poursuivons la nôtre, qui touche à la santé publique. L'AFSSAPS, en maintenant les anciennes recommandations sur son site, mène une politique dangereuse. Je vous recommande de les supprimer immédiatement du site, non seulement celle-ci mais également celle concernant les infections odontostomatologiques et infections intraoculaires. Ceci pose pour nous une difficulté éthique et morale. Nous nous interrogeons sur notre utilité en tant qu'experts. Nous sommes là pour donner des avis afin d'améliorer le plus possible le soin du malade. Nous ne poursuivons aucun autre objectif. Nous disposons d'un droit de parole et de regard. Vous faites fausse route. L'AFSSAPS comme la HAS ne seront plus à même d'émettre des recommandations avec des experts dignes de ce nom. Je doute, comme vous le prétendez, qu'il soit si aisé que cela de recruter des experts, en particulier dans le domaine de l'infectiologie.

Enfin, nous comprenons et soutenons tous les efforts réalisés en matière de conflit d'intérêts. Nous acceptons toutes les déclarations et exclusions motivées par des conflits d'intérêts. Nous n'avons pas la prétention d'opposer les conflits d'intérêts à la santé publique. Pour nous, la santé publique doit rester prioritaire.

### **Daniel VITTECOQ**

Je te remercie pour cette clarification. J'approuve une partie de ton argumentation mais un élément m'a profondément choqué. Tu évoques un effet de lobbying. Tu estimes qu'il sera difficile de recruter des experts. Nous en sommes conscients. Quant à faire de l'obstruction au recrutement des experts, je ne le comprends pas. Cette démission m'a profondément affecté. Cela ne signifie pas pour autant que les missions du GTA s'arrêtent. Une grande partie d'entre nous ne fera pas partie de la future agence ou du futur bassin d'experts mais j'ose espérer que l'agence continuera de travailler et que la France conservera en Europe une place importante. Quant aux recommandations, il me paraît important que le Directeur général s'exprime sur le sujet. J'ai retenu de cette affaire que nous avions bâtie une recommandation sous le format que nous respections jusqu'alors mais l'affaire du Médiateur est intervenue. Lors des Assises du médicament, il a été indiqué que les recommandations devaient faire l'objet d'un double timbre, avec une validation de l'AFSSAPS et de la HAS. L'AFSSAPS, de son côté, a fait ce qu'elle devait faire. C'est la HAS qui a remis en cause cette recommandation, compte tenu des conflits d'intérêts. Pour toutes les recommandations en cours à l'heure actuelle, peut-être faudrait-il revoir immédiatement la problématique des conflits d'intérêts.

Sur la résistance bactérienne, je reconnais tout à fait qu'il s'agit d'un problème majeur. A l'heure actuelle, quatre personnes dans mon service hébergent des bactéries résistantes à tous les antibiotiques. Il s'agit bien d'un phénomène réel. Il faut limiter l'émergence des bactéries résistantes aux antibiotiques. Il importe donc qu'une telle recommandation soit publiée. Je ne comprends pas toutefois le jeu qui se déroule au-dessus de nous. Nous jouons un rôle d'expert. Si je devais me trouver en porte-à-faux, j'arrêterai. Je ne le fais pas car le Ministre de la santé a indiqué qu'un plan national antibiotique existait, placé sous la responsabilité de l'ancien Président du GTA. Il importe que ces recommandations soient publiées, quelle que soit l'étiquette sous laquelle s'opère cette publication. De là à dire qu'il faut arrêter l'expertise dans le cadre du GTA, vous avez fait votre choix. J'ai fait le mien. J'ai choisi de ne pas démissionner. Comme je l'ai indiqué à plusieurs reprises, dans cette crise, je continuerai mon mandat jusqu'à son terme. C'est lorsque les experts et l'agence ont été traînés dans la boue, au plus fort de la crise, qu'il aurait fallu démissionner. Nous ne l'avons pas fait. Je continuerai donc jusqu'au terme de mon mandat, y compris dans le cadre du GTA.

Tout ne doit pas être focalisé sur l'Agence. Celle-ci a suffisamment souffert de l'affaire du Médiateur. Or elle n'était pourtant pas la seule concernée. Si le plan antibiotique ne mentionne pas l'intégralité du message de notre recommandation, ce plan ne servira à rien.

### **Dominique MARANINCHI**

Je suis désolé de cette situation, qui n'est pas nouvelle. C'est la 3<sup>ème</sup> fois que le GTA menaçait de démissionner après avril et juillet. Clarifions un point. Nous servons la santé publique. Notre mission est d'assurer la sécurité des patients. Pour ce faire, nous travaillons en commissions afin d'évaluer le bénéfice-risque des médicaments. Sur le plan des antibiotiques spécifiquement, l'Agence n'a pas à rougir des positions qui ont été prises et des évolutions qui ont été opérées. Dans le cadre du plan antibiotique, l'AFSSAPS doit mener une mission précise qui consiste à réserver un certain nombre d'antibiotiques à la

prescription dans un cadre très particulier. Ce n'est pas parce que les recommandations ne sont pas portées par l'AFSSAPS qu'elles ne peuvent pas être publiées. Les publications de qualité existent.

Je voudrais quand même souligner devant tous les membres que je suis fier du travail que nous accomplissons. En neuf mois, j'ai pu constater que personne ne nous critiquait sur nos actions et décisions. Dans les commissions et en pharmacovigilance, malgré des vues parfois contradictoires, un travail est mené en toute transparence et l'accord se fait. La liste des décisions que vous avez influencées depuis quelques mois se révèle considérable. Les opinions minoritaires sont reconnues. Je me félicite de cet exercice difficile que nous menons, malgré quelques tensions qui émergent parfois.

J'évoquerai brièvement les liens d'intérêt. L'exercice est réalisé de manière de plus en plus transparente. Il vise à garantir que nos décisions ne soient pas entachées de suspicion ou de nullité. Ceci fonctionne déjà très bien. Je le redis sincèrement, je suis très fier du travail qui est ici accompli. Les conflits entre pharmacovigilance et AMM ont existé et peuvent encore exister mais les positions sont portées ensemble et débattues dans une ambiance bénéfico-risque difficile à arbitrer mais qui débouche sur des décisions. Personne ne conteste les décisions qui sont prises depuis quelques mois. Certaines décisions se sont révélées courageuses ou audacieuses. Vous les avez portées. C'est l'ensemble de la Commission qui compte. Vous êtes tous spécialistes d'un sujet mais nous couvrons l'ensemble du champ de la santé publique. Il importe donc que nous portions des regards croisés. Tel est l'état d'esprit d'une commission pluridisciplinaire et pluri-spécialisée. Ceci me paraît essentiel. Quant aux liens d'intérêt, vous en avez peu mais il suffit d'en avoir pour qu'ils deviennent un problème. L'agence s'est toujours placée à l'avant-garde de la transparence par la déclaration. L'Agence a été fortement attaquée du fait de quelques zones de faiblesse dans cette transparence. Ceci n'était pas forcément grave mais cela a suffi pour faire apparaître une suspicion. Nous nous donnerons les moyens pour limiter la suspicion de liens d'intérêt pouvant remettre en cause une décision. Ce même phénomène est observé en dehors de France, en particulier au niveau de la FDA. Aujourd'hui, le Conseil d'administration de l'Agence européenne demande qu'aucun expert ne présente un lien d'intérêt. Tel n'était pas le cas par le passé. La neutralité de l'agence était-elle pour autant en cause ? Non mais les effets de la régulation ont engendré des évolutions. Nous devons veiller à conserver une transparence sur les liens et favoriser le fait que nos collègues puissent travailler sans avoir de lien d'intérêt. Beaucoup d'entre vous abandonnent leurs liens, au moins de manière temporaire. Cette suspicion nous est en effet opposée dans nos responsabilités.

S'agissant des recommandations, vous savez que les médecins et la population ne comprennent pas qu'existent des recommandations variées, provenant de sources variées, à partir d'agences payées par l'impôt. L'idée générale, même si elle n'est pas inscrite dans la loi, suppose que les agences se placent en cohérence et que la HAS n'émette pas des recommandations contraires à celles de l'AMM. Ceci relève du bon sens. Nous pouvons comprendre qu'en ce cas les médecins ne comprennent plus rien. Nous souhaitons que l'AMM s'adapte aux bonnes pratiques. C'est pourquoi nous menons des échanges permanents, en vue de nous rapprocher de la HAS. Cette mise en cohérence n'a d'autre but que la santé publique. N'opposons pas les deux logiques car elles ne sont aucunement incompatibles. Preuve en est que nous arrivons à agir. Nos décisions n'ont pas été contestées. Je vous en félicite et je pense que cela ne changera pas par la suite puisque nous allons continuer de travailler dans une ambiance de concertation ouverte et transparente. Nous n'allons pas nous priver des groupes de travail. Les règles qui commandent les groupes de travail demeureront les mêmes. Nous devons mieux respecter les experts aujourd'hui malmenés. Nous devons les aider à accomplir leur mission. Nous ne nous priverons pas d'une telle expertise.

Je voudrais enfin revenir sur le climat de harcèlement et de « flingage » qui pèse sur l'Agence et les personnes. Je ne souhaite pas connaître son origine mais je ne le supporterai pas. Les personnes font leur travail, publiquement. Utiliser l'arme des médias constitue une arme dangereuse qui peut engendrer une perte de confiance de la part de la population. Mon travail consiste à veiller à la prévention en ce domaine. J'assume donc la totalité de la responsabilité mais je ne supporterai pas que l'on remette en cause les personnes, en utilisant les médias. Nous pouvons dialoguer, ne pas être d'accord mais nous ne devons pas porter sur la place publique le déshonneur sur l'Agence et des membres de celle-ci. Des campagnes de dénonciation de produits ou pratiques dans les médias entraînent des conséquences graves en termes de perte de confiance. Je ne peux admettre que cela s'opère au nom de l'Agence. Nous devons faire preuve de respect tout autant envers l'Agence qu'envers les personnes. Ma mission consiste à faire respecter ceci. La période actuelle se révèle très particulière. Personne ne conteste nos décisions dans la population. En revanche, nous savons tous qu'une nouvelle institution va apparaître, qui fonctionnera selon une gouvernance qui ne sera pas celle d'aujourd'hui. C'est pourquoi nous vivons aujourd'hui une crise institutionnelle. Cette période intermédiaire difficile doit nous conduire à gérer correctement la transition. Pour autant, les fondamentaux demeurent. Ne devrait donc pas se produire une rupture totale. J'espère que

vous serez encore là car nous continuons d'avoir bien besoin de vous. Quant à nos règles, elles nous seront imposées par la loi sur le plan de la déontologie et des liens d'intérêt. Il importe que les experts s'expriment sur le sujet. Nous donnerons les moyens à l'expertise interne et externe de fonctionner dans les meilleures conditions de la science et de la réglementation modernes.

Les recommandations vont être publiées, sous quelque étiquette que ce soit. Je refuse catégoriquement que l'Agence soit attaquée sous de tels prétextes, encore plus si ces attaques sont forgées en son sein même. Nous devons assurer la continuité. Cette commission perdurera même si son règlement intérieur va changer. Nous nous dirigeons vers des commissions bénéfico-risque, avec des contradictoires et des arbitrages, suivis de décisions, qui ne sont pas forcément unanimes. Il en sera de même des groupes de travail. L'agence en compte aujourd'hui, au-delà du GTA, 107 groupes dédiés, qui représentent une force de frappe considérable au service du personnel de l'Agence et de l'Agence elle-même. Gérer 107 groupes de travail n'est pas chose aisée. Il faut établir des règles claires et transparentes pour améliorer le fonctionnement. Ce n'est pas un hasard si cette crise intervient le jour où le texte de loi est voté. Certains ne souhaitent pas en effet que la situation change et se servent de l'Agence et des médias pour cela. Je résisterai sur le long terme. Pour le personnel de l'Agence, cette situation s'avère particulièrement difficile. Nous craignons fortement que des erreurs soient commises et que des décisions inadéquates soient prises. Je peux comprendre que vous soyez ulcérés, comme vous l'étiez déjà en avril et en juillet. Vous êtes invités à rester pour travailler, dans le cadre de règles qui évoluent au fil du temps. Tant que la nouvelle organisation n'est pas mise en place, l'ancienne persiste mais évolue.

David veille ainsi à ce que les décisions de cette commission puissent être applicables, en s'assurant notamment du quorum. Il s'agit d'une grande responsabilité. Il en est de même du Président et du Vice-Président. Nous avons besoin de vous. Cette commission, réglementaire, va perdurer de même que la commission de pharmacovigilance. Nous nous efforcerons d'optimiser le fonctionnement avec vous. Le changement constitue une période difficile mais je vous demande de ne pas vous tourner vers les médias, ce qui pourrait remettre en cause certaines évolutions et causer des souffrances à certaines personnes. Je ne laisserai pas attaquer le personnel de l'agence et fragiliser la gestion du changement au moment où celui-ci doit inmanquablement se faire. Je suis persuadé que nous serons, grâce à vous, à l'avant-garde en se construisant des règles claires et opposables permettant aux experts de travailler avec sérénité et plaisir.

Votre participation active aux commissions constitue une preuve de votre implication. J'en suis fier. J'y assiste pour témoigner en permanence de leur importance puisque ces commissions doivent déboucher sur des décisions qui ne doivent pas être abolies. La liste des contentieux préparés autour de certains verbatim se révèle très importante. Un contentieux peut déboucher à l'annulation d'une décision. Nous souhaitons que nos décisions soient suivies d'effets. C'est pourquoi nous suivons ces sujets avec attention. Telle est notre vocation de santé publique. Nous allons travailler sur des sujets tendus et difficiles, très importants pour la santé publique et l'optimisation de la prise en charge du médicament. Nous nous sommes interrogés, au mois de juillet, sur la suppression de toutes les recommandations du site de l'Agence. Nous les avons examinées du point de vue de leur pertinence, à la lumière des conflits d'intérêt puis nous avons patienté. Certaines recommandations même anciennes et même entachées de conflits d'intérêts se révélaient très largement lues et n'avaient aucun équivalent ailleurs. Nous avançons sur ce processus. Les dernières recommandations ne présentent aucun problème particulier.

### **Jean-François BERGMANN**

Vous dites que vous êtes restés là lorsque les experts et l'Agence ont été traînés dans la boue. Cela est vrai. La situation s'avère plus grave aujourd'hui car c'est l'Agence elle-même qui traîne les experts dans la boue. Vous évoquez un « flingage ». Mais de qui provient-il et qui touche-t-il ? Les experts, jugés trop nombreux et présents depuis trop longtemps, ont maintenant démissionné. Il ne faut plus s'étonner. Vous indiquez, M. le Directeur, que vous êtes fier. Je ne suis pas fier d'un certain nombre d'événements qui se sont produits au sein de cette Agence depuis quelques mois. Ces derniers temps, nous avons subi un « flingage ». Vous indiquez que nos recommandations sont de très grande qualité et vous nous invitez à les publier mais pas au nom de cette Agence. Ceci constitue un « flingage ». Arguer de l'impossibilité de les publier au prétexte que la HAS fait preuve d'une plus grande fermeté ne constitue pas une bonne raison. Aujourd'hui le double timbre n'existe pas. Aucune loi ne l'impose. Tous les jours sont publiées des recommandations de la HAS sans l'aval de l'AFSSAPS. Il est encore possible d'établir des recommandations sans l'aval de la HAS. Si la HAS ne compte que des « staliniens », il me semble que cette institution ne soit pas un bon exemple à suivre. Les experts ont bien travaillé puisque leurs recommandations doivent être publiées. Pourquoi, dès lors, ne sont-elles pas publiées par l'AFSSAPS ? Je ne suis pas fier d'un tel positionnement. Nous ne sommes pas payés pour être présents. Pourtant, nous sommes là. Nous sommes des bénévoles conscients, militants

de la santé publique. Les propos de Robert Cohen m'ont touché. Vous défendre derrière une opposition de la HAS ou un recours devant le Conseil d'Etat m'incite à émettre le souhait personnel que ces recommandations soient publiées au nom de l'AFSSAPS. Je demande un vote de la Commission d'AMM sur le sujet de cette publication des recommandations portant sur les affections pulmonaires hautes au nom de l'AFSSAPS. Nous savons bien que vous donnerez les suites que vous voulez à ce vote, à l'instar d'un certain nombre de décisions que nous avons prises précédemment. Je voudrais cependant témoigner d'un effort que nous réalisons tous et je ne peux personnellement me satisfaire d'une publication dans d'autres enceintes. Je demande un vote.

### **Dominique MARANINCHI**

Je vous signale que la Commission d'AMM ne vote généralement pas sur les recommandations. Elle peut toutefois s'exprimer en tant que personne sur tous les sujets. La Commission d'AMM vote sur des décisions importantes de l'ordre du jour mais j'accepte que vous puissiez procéder à d'autres votes. Je vous rappelle par ailleurs qu'il existe nombre d'organes de publication. Je comprends cependant parfaitement votre position.

### **Daniel VITTECOQ**

En tant que Président de la Commission d'AMM, je suis attaché au respect des procédures. S'il doit se tenir un vote sur la recommandation, il faut que celle-ci soit diffusée. Cette recommandation s'avère de très bonne qualité mais je ne suis pas sûr que tout le monde l'ait lue. Elle doit être envoyée aux membres. Un vote par correspondance pourrait tout à fait être organisé.

### **Robert COHEN**

Dominique Maraninchi a souligné que la santé publique relevait de notre mission. Je l'ai cru pendant très longtemps. Ceci m'a montré qu'elle n'entraîne plus tout à fait dans votre mission. Votre annonce m'a poussé à m'interroger sur notre utilité. A quoi servons-nous ? Pourquoi passons-nous tous ces week-ends à écrire des textes dont vous reconnaissez la qualité si ceux-ci ne servent finalement à rien ?

### **Jean DOUCET**

Il faut consacrer un peu de temps au débat. Nous avons commencé avec 20 minutes de retard comme d'habitude. Nous ne pouvons raccourcir les débats sous prétexte que nous commençons en retard en permanence. Sans vouloir surenchérir, l'organisation d'un vote me paraît une bonne idée. M. le Directeur Général, je ne vous comprends pas. Vos propos se révèlent sympathiques lorsque nous sommes entre nous mais ils diffèrent largement lorsqu'ils sont retracés dans les journaux. Cette différence de discours me gêne. Nous avons souvent l'impression que les propos que nous prononçons lors des réunions ou des commissions ne sont pas vraiment écoutés. Vous avez une mission à assurer. Vous avez pris des décisions qui pour certaines se sont révélées courageuses. Le problème tient au fait que celles-ci sont remises en cause, notamment par le Ministère s'agissant d'une nomination. Au-delà du problème de fond, il existe à mes yeux un problème de méthodologie. Il fallait, dès l'origine, retirer les recommandations et tout stopper pour recommencer sur de nouvelles bases. D'autre part, la loi n'est pas encore votée. Envisagez-vous finalement de l'appliquer dès avant son vote ? Il est normal d'alléger les conflits d'intérêt mais pourquoi se montrer plus royaliste que le roi et tenir de tels propos ?

Par ailleurs, je vois que l'AFSSAPS est ridiculisée. Lors d'un récent congrès de spécialistes, tous les intervenants ont affiché leur déclaration d'intérêts. Certains ont associé cette déclaration d'un petit discours indiquant que cette liste leur interdisait de devenir experts pour l'AFSSAPS. Ces propos ont provoqué les rires et applaudissements de la salle. Ceci m'a profondément blessé pour l'AFSSAPS. Cette chasse aux sorcières, pourrait se retourner contre ceux qui l'organisent. J'ai trouvé, sur ce point, une solution que j'ai évoquée avec des collègues. Pourrions-nous envisager, pour éviter les liens d'intérêts, que la recherche en pneumologie, par exemple, puisse être financée par les industriels du tabac ? Qu'en pensez-vous ? Ceci relèverait-il d'un lien d'intérêt ?

### **Dominique MARANINCHI**

Ce n'est pas moi qui utilise l'arme médiatique et je déplore un tel usage pour mettre l'Agence à mal, y compris dans le cas particulier. J'ai discuté avec M. Cohen dimanche. Or j'ai appris lundi dans la presse votre décision. L'arme médiatique est utilisée par beaucoup. Mon devoir consiste aussi à nous défendre par

rapport à cela. Je ne crois pas tout ce qui est publié dans les médias. Mes propos sont écrits. Je les assume. L'analyse des médias doit être effectuée avec prudence car certaines personnes s'y expriment de manière irraisonnée.

S'agissant du financement de la recherche, je serais fier que la recherche publique soit financée. Il est possible de faire de la recherche avec du financement public. Beaucoup en font mais les financements publics s'avèrent peu nombreux. Dans le domaine de la sécurité et de la pharmacovigilance, nous lançons cette année des projets pour 10 millions d'euros afin de réaliser des recherches sur la sécurité du médicament, indépendamment de l'industrie pharmaceutique. Il importe que nos collègues disposent de ressources pour travailler de façon indépendante. Il en est de même dans tous les domaines. Concernant la pneumologie, il faut soutenir cette discipline par des financements publics.

### **Jean DOUCET**

Le salon du vin 2011 est organisé au profit du centre anticancéreux pour la lutte contre le cancer. Je veux bien que nous soyons entraînés dans la boue compte tenu de nos liens d'intérêt mais je ne comprends plus.

### **Dominique MARANINCHI**

Une association a été créée en mon honneur lorsque je présidais l'INCA, qui s'appelait Honneur du vin, parce que j'ai eu la malheureuse idée, avec le Directeur général de la santé, de montrer qu'il existait un effet dose sur la relation entre cancer et exposition à l'alcool.

### **Jean DOUCET**

Je n'ai pas pu assister voilà quinze jours à la Commission. Au nom de tout le groupe de travail DEUG que je préside, je trouve extrêmement injuste qu'une personne présente dans cette salle, qui souhaitait à juste titre postuler au poste proposé, dont la candidature avait été initialement acceptée par la Direction générale, se voit « giflée » par une réaction d'origine médiatique. Je trouve très dommageable qu'au sein d'une institution comme celle-ci, une personne qui a fait ses preuves, dont je peux, au nom de groupe de travail, témoigner de l'honnêteté, dont je sais le sentiment vis-à-vis de l'industriel incriminé, qui ne constitue pas un sentiment positif, que cette personne qui a défendu l'AFSSAPS devant les commissions parlementaires, ait subi une telle situation. Ceci démontre l'étroitesse extrême de votre marge de manœuvre. Vos discours se trouvent, du jour au lendemain, balayés par la réalité. Ceci est dommage pour le personnel de l'AFSSAPS, qui souffre autant que nous. Je regrette qu'il n'y ait pas eu de positionnement un peu plus fort même si je comprends que la situation s'avère complexe pour vous dont la place reste fragile.

### **Daniel VITTECOQ**

S'agissant de Catherine, Dominique Maraninchi s'est exprimé. Ses propos m'ont globalement rassuré. Il n'aurait pas dit cela, je n'aurais pas été présent aujourd'hui. J'aurais démissionné. Je ne supporterai pas de nouveau « flingage » de quelque personne que ce soit. Je voudrais rebondir sur les propos de Dominique. Je me suis exprimé en indiquant que je ne démissionnerai pas ni des groupes de travail, ni de la Commission. Chacun fait ce qu'il veut. Il suffit, pour démissionner, d'envoyer un courrier à David.

Quant aux liens d'intérêt, je sais que l'on met en avant mon absence de tout lien. Je n'assiste pas aux congrès parce que je l'ai décidé bien avant que cette règle soit posée. Le rôle d'un Directeur général consiste à faire fonctionner l'institution. Les évaluateurs internes accomplissent leur travail, avec beaucoup de difficultés aujourd'hui. Je ne démissionne pas non plus à cause des évaluateurs internes. Je considère, en tant qu'expert, que nous avons encore un rôle à jouer. Ma proposition serait, si quelques-uns veulent m'aider, d'appréhender comment sera la suite. Il est vrai que nous devons regarder certains problèmes en face. Vous évoquez le GTA et le caractère irremplaçable des gens. Les cimetières sont remplis de gens irremplaçables. Nous pouvons mettre en place des groupes de travail plus restreint pour reformater le GTA tel qu'il est aujourd'hui construit. Se pose cependant un problème s'agissant des microbiologistes. Comment pouvons-nous en recruter ? Si nous cherchons des experts institutionnels, nous allons prendre les centres nationaux de référence. Or tous présentent des liens avec l'industrie car ils font de la recherche. A un moment donné, le politiquement correct que la société attend va s'avérer difficile à tenir. Se pose un problème en termes de niveau de compétence. Comment allons-nous juger de la compétence des experts ? Les décisions risquent, à un moment donné, d'être entachées non plus de liens d'intérêts mais d'incompétence. Les futurs experts seront livrés à eux-mêmes. C'est sur ce plan, de mon point de vue, que

nous devons travailler. Si nous devons agir dans les quatre prochains mois, nous devons nous pencher sur cette question.

### **Jean-François BERGMANN**

C'est la proposition que nous avons formulée depuis plusieurs mois. A chaque fois, la date de la réunion sur le sujet a été reportée. Pourquoi voulez-vous discuter avec des gens dont on n'a plus besoin, qui sont « nuls » et « pourris », trop nombreux depuis trop longtemps ? Soyez logiques ! Vous n'arrêtez pas de dire que nous sommes tous « pourris » et vous nous demandez, à côté de cela, des idées pour l'avenir ! Il n'est pas normal de continuer à nous faire travailler alors que nous sommes « flingués » par derrière !

### **Marie-Hélène DENNINGER**

Nous pourrions continuer et proposer des idées pour l'avenir mais nous devrions disposer d'un droit de réponse. Les journalistes peuvent publier tout ce qu'ils veulent, les politiques également. Nous n'avons aucun droit de parler. C'est cela que je trouve tout à fait choquant. Personne n'a défendu Catherine lorsqu'elle a été calomniée. Si nous pouvions nous manifester vis-à-vis de l'opinion publique pour signifier notre désaccord avec les différents propos diffusés, nous serions plus enclins à continuer.

### **Rémy Gauzit**

Le GTA est totalement en accord avec Robert Cohen, dont la position reflète celle des 40 membres de l'instance. Par ailleurs, je vous rappelle que ce n'est pas nous qui avons commencé la bataille médiatique. Au lendemain de notre mail, une dépêche de l'AMP annonçait notre démission. Depuis lors, nous avons commencé à agir. Nous n'avons pas utilisé la presse en premier.

### **Robert COHEN**

En démissionnant et en médiatisant notre démission, nous (la quasi-totalité des experts du GTA) avons agi comme nous l'entendions. Personnellement, mon action s'arrête ici. Je n'ai pas l'intention de passer mon temps dans les médias. Je dois animer des groupes de recherche, soigner des malades. Tel est mon métier. J'ai eu une discussion téléphonique dimanche avec Dominique Maraninchi. Cette affaire nous a extrêmement perturbés. Nous nous sommes interrogés sur notre utilité. Nous n'avons aucune intention de semer le désordre. Notre problème était de déterminer à quoi nous servions. Or force est de constater que nous ne servons à rien. La situation présente ne correspond ni à notre éthique et notre morale. Nous sommes présents pour la santé publique mais cette affaire nous a montré que la santé publique n'était plus au cœur des problèmes et de l'action de l'AFSSAPS.

### **Daniel VITTECOQ**

Je crois qu'un expert doit fonctionner eu égard à son éthique personnelle. Dès lors qu'il décide de démissionner, il le fait. Je ne critique pas la décision des membres du GTA. Certains ont choisi de ne pas démissionner. Je le dis également pour la Commission d'AMM. Si certains membres, dans le contexte actuel, désirent démissionner, je les invite à le dire. La Direction générale et l'Institution doivent prendre leurs responsabilités et veilleront à faire fonctionner le système. Nous ne sommes pas là pour bloquer le système. J'ai été choqué par vos propos, qui indiquaient que nous ne trouverions plus d'experts et que l'institution ne fonctionnerait plus.

### **Robert COHEN**

Vous avez dit vous-mêmes que vous ne trouveriez plus d'experts microbiologistes. Savez-vous comment nous avons recruté des cliniciens ? Nous avons pris les meilleurs de leur spécialité dans le groupe de travail que je dirige. Il n'en existe pas d'équivalent. Or les cliniciens ont forcément parlé à un congrès, forcément sponsorisé par l'industrie pharmaceutique. Je ne peux m'arrêter de communiquer car sans cela, mon travail n'a plus de sens. Je dois pouvoir conserver la faculté de communiquer et passer des messages. Dans le conflit d'intérêt mentionné, j'ai participé à trois symposiums.

### **Daniel VITTECOQ**

Nous n'allons pas allonger le débat sur ce point. En tant qu'infectiologue, professeur d'université, j'exerce des activités pédagogiques et de recherche, je participe à des réunions. Je ne vois pas en quoi mon travail

s'est trouvé bloqué. Je reconnais que je ne parle pas de certaines molécules. L'exercice s'avère certes difficile mais cela ne m'empêche pas de travailler. Je pense cependant que nous devons mener une réflexion pour trouver un équilibre entre le strict respect de ces règles et un certain pragmatisme qui doit permettre au système de continuer de fonctionner.

### **Jean-François BERGMANN**

Je demande un vote sur les recommandations du GTA sur les infections pulmonaires hautes. Ce texte a été lu par nombre de membres. Nous pouvons l'inscrire à l'ordre du jour. La santé publique des résistances aux antibiotiques ne peut pas attendre. Je demande que le texte nous soit transmis et que nous votions aujourd'hui pour déterminer si cette recommandation doit, ou non, être publiée au nom de l'AFSSAPS.

### **Daniel VITTECOQ**

Nous pouvons organiser un vote.

*Les membres de la commission se prononcent à l'unanimité en faveur de la publication de la recommandation de bon usage des antibiotiques dans les infections respiratoires hautes par l'AFSSAPS.*

### **Jean-François BERGMANN**

J'ai rencontré Charles Caulin hier. Il a beaucoup œuvré pour l'institution. Lorsqu'il a été convoqué par l'IGAS en mars dernier, il a demandé à l'AFSSAPS de lui fournir les documents et comptes-rendus des réunions de 2002 et 2003 afin qu'il dispose d'éléments. Personne ne lui a répondu. Il a réalisé des relances. Personne n'a répondu. Il s'est rendu à la Direction. Personne ne lui a répondu. En mars, après convocation de l'IGAS, Charles Caulin a envoyé sa démission à l'AFSSAPS pour les deux dernières commissions où il siégeait. Il l'a fait discrètement. Si je démissionne, cela n'intéressera personne. Tel n'est pas le problème. Il s'agit de déterminer si la politique de santé publique dont nous sommes aujourd'hui les garants est dirigée par des personnes qui ont défini une vision ou par des personnes qui veulent simplement répondre à une autorité qui ne représente pas une autorité de santé publique. Nos décisions sont-elles aujourd'hui prises avec rationalité, cohérence et hiérarchisation ou sont-elles prises pour l'image ? Je ne peux participer à cette mascarade sans vous alerter quant au risque de remise en cause de la qualité des travaux et des soins. Je n'ai pas envie de démissionner.

### **Dominique MARANINCHI**

Je vous ai dit ce que je souhaitais vous dire, en toute sincérité. J'assume le travail. Je ne définis pas la politique de santé. Le code de la santé publique est issu du travail des parlementaires. Laissons les parlementaires parlementer. Nous constituons des acteurs très importants de la santé publique. L'AFSSAPS est placée au cœur de la santé publique et l'Agence n'a pas à rougir de son travail. Je le redis. Vous l'entendez ou non. L'AFSSAPS continuera de travailler avec des experts internes comme externes. Vous êtes les bienvenus et j'apprécie beaucoup la proposition de Daniel pour qu'il émane, de façon indépendante, des propositions concernant les clés de la réussite de l'expertise externe contemporaine. En tant qu'hospitalo-universitaire, je revendique la faculté de pouvoir faire faire de la recherche en toute indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique. Nous connaissons les zones de difficulté mais elles s'avèrent quand même solubles. Nos collègues américains arrivent à y remédier.

### **Jean-François BERGMANN**

La FDA est en train de revenir sur sa position vis-à-vis des conflits d'intérêts, celle-ci se révélant impossible à tenir.

### **Daniel VITTECOQ**

C'est bien pour cela que je trouve caricaturale la situation d'un Parlement français qui souhaiterait que l'on « lave plus blanc que blanc » alors que le Congrès américain cherche aujourd'hui à revoir le système pour adapter les contraintes au risque que les advisory committee ne puissent plus se tenir.

## **Jean-François BERGMANN**

Nous ne sommes donc pas contraints de suivre les errements du Parlement. Si nous adoptons un texte de qualité, nous devons le publier sans honte.

## **Daniel VITTECOQ**

Je formule cette proposition pour ceux qui veulent continuer. Je m'engage à revenir dans le courant du mois de janvier avec Dominique Maraninchi avec des propositions écrites claires indiquant ce que pensent les experts des limites du système qui est éventuellement proposé.

Je vous propose maintenant d'aborder l'ordre du jour. Les démissionnaires doivent nous quitter. Nous vous remercions pour le travail que vous avez accompli.

## **Jean-Noël TALBOT**

Mon épouse travaille chez Pierre Fabre, un laboratoire qui ne produit ni ne commercialise aucun produit de diagnostic ou radiopharmaceutiques. Cependant du fait de ce lien d'intérêt, je devrai partir juste après mon intervention sur les produits de diagnostic, puisque des médicaments thérapeutiques de ce laboratoire vont être discutés.

Je vous raconterai une histoire édifiante sur un agent pharmacologique proposé pour le diagnostic, Pneumoflex. Il s'agit d'acide tartrique que l'on envoie en spray dans la gorge des dames pour les faire tousser et vérifier si cela les fait faire pipi ! En terme plus médicaux, cette stimulation pharmacologique locale permettrait de déterminer si l'effort de toux induit des fuites urinaires, de façon objective. La firme invoquait le fait que ce produit permettait d'obtenir une toux plus reproductible que la toux volontaire, en irritant le larynx. Le produit se trouvait en procédure décentralisée, avec le Royaume-Uni en pays rapporteur et la Hongrie comme co-rapporteur. Ce produit avait été accepté par tous les autres pays, mais la France s'est opposée à l'enregistrement de ce produit. D'une part parce que l'urologue, chef de service, expert consulté par le groupe comme nous l'avons toujours fait, nous avait expliqué que des études avaient démontré que la seule visualisation d'un film comique permettait de mesurer le volume d'urine émis involontairement par ces femmes, un test de provocation qui présentait moins d'effets secondaires. Le produit en question était par exemple déconseillé en cas d'asthme. Tel était l'avis de l'expert clinicien. En outre, notre 2<sup>ème</sup> expert, médecin nucléaire, était spécialiste de statistiques. Or il a constaté que les statistiques aboutissant à la meilleure reproductibilité avaient été obtenues en retirant des patients qui gênaient pour quelque raison que ce soit et que les tests aboutissant à une meilleure sensibilité engendraient une mauvaise spécificité. De plus, l'impact de ce test pharmacologique sur la décision thérapeutique, parmi les autres moyens de détection d'incontinence urinaire provoquée, n'avait pas été étudié. La firme a consulté ses experts et s'est dite étonnée que, pour la première fois semble-t-il dans la procédure, un expert urologue ait été consulté par une agence nationale. Des questions objectives lui ont été posées auxquelles elle n'a pu répondre. La demande a été retirée au niveau européen. Ceci illustre quand même l'intérêt de l'expertise externe, par des praticiens qui vivent ces situations cliniques au quotidien et des méthodologistes spécialisés dans l'exploitation de ce type d'études.

Pour les autres produits, il s'agit de changements de test de libération de lots ou de changements d'adresse des laboratoires. Pour l'yttrium-90, radiopharmaceutique thérapeutique, il est demandé une mention selon laquelle la femme ne doit pas être enceinte. Enfin, une longue liste de produits de radiologie ont été placés en revue du bénéfice-risque. Un produit de contraste contenant de l'iode est nécessaire pour réaliser des scanners mais les produits en question vont de 400 à 100 en termes de concentration en iode. De façon curieuse, des copiés-collés ont été réalisés au niveau des indications des RCP, ce qui ne nous paraît pas raisonnable. Nous allons donc demander lors de la réévaluation du bénéfice-risque, que les indications soient précisées et que les concentrations disponibles soient associées aux examens radiologiques ou aux circonstances particulières qui les nécessitent. Des radiologues experts externes devront, à mon sens, vérifier les précisions qui seront apportées.

*Les dossiers présentés font l'objet d'un vote favorable à l'unanimité.*

## **Daniel VITTECOQ**

Nous devons dresser la liste des conflits d'intérêt.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

Pour les dossiers à l'ordre du jour, les personnalités prévenues par mail au niveau des liens d'intérêts doivent sortir de la salle. Il s'agit de MM. Talbot, Jacquot et Detilleux.

## **Michel DETILLEUX**

Mon nom est sur cette liste. Je n'ai pas de conflit d'intérêt. J'ai noté que M. Maraninchi avait soigneusement évité d'évoquer la notion de conflit, en utilisant celle plus correcte de lien. Je n'ai aucun conflit. Je possède un lien très indirect avec un générique de Biogaran. Comme je souhaiterais continuer le chemin, je voudrais, au nom de l'intérêt scientifique que j'ai porté à la question des vasodilatateurs cérébraux et de la dimension de santé publique, être invité à rester au cours de cette discussion sans y prendre part. J'ajoute que le refus d'entendre la discussion représenterait une décision excessive, injuste pour ne pas dire quelque peu ridicule. Je suis navré de voir à quel point certains excès actuels retentissent sur la crédibilité et l'image même de l'Agence et je ressentirai très douloureusement, comme nombre de mes camarades, compte tenu de l'intérêt que nous portons à cette maison, des excès dont je ne souhaite pas être à mon tour la victime.

## **Daniel VITTECOQ**

En tant que président, le lien d'intérêt que vous décrivez par le biais d'un générique ne représente pas un conflit d'intérêt qui poserait problème. Je me retourne vers la direction de l'Agence.

## **Dominique MARANINCHI**

Je laisse chacun juger. Je voudrais simplement que nous partagions collectivement la responsabilité en vous demandant de ne prendre aucune part à la discussion. Il est recommandé de quitter la salle, je ne vais pas vous y obliger par respect et par courtoisie.

Je voudrais expliquer brièvement pourquoi nous faisons tout cela. Vous savez que nos réunions sont enregistrées et font l'objet d'un verbatim intégral. Vont être examinés durant la matinée des sujets importants et sérieux. Mieux vaut éviter qu'émergent des contentieux. Nous prenons publiquement l'avis de la Commission d'AMM. Toute firme qui désapprouverait l'avis de la Commission d'AMM ne manquera pas d'opposer un vice de forme et annulera la décision. Vous êtes placés collectivement devant cette responsabilité. Je l'assume. Je souhaite que la commission ait lieu et que l'on examine la relation bénéfico-risque de ces médicaments.

## **Daniel VITTECOQ**

Les experts présents ce jour s'opposent-ils au départ de Michel Dutilleux ? Exigez-vous qu'il quitte la salle ?

## **Christian RICHE**

Je suis désolé Michel. Vous savez toute l'estime que j'ai pour vous mais nous sommes dans une phase où, malgré tout, le regard de l'extérieur s'avère très souvent injuste. Nous en souffrons tous. J'ai envoyé un mot personnel au Directeur pour expliquer que dans certaines circonstances, mes fonctions passées et actuelles m'imposent une certaine discrétion. Je crois que nous avons presque un devoir d'aller volontairement au-delà. Il n'y a aucunement humiliation. Nous devons attendre que le temps fasse son œuvre. La science de la confiance représente une vraie science des risques et de la confiance. Cette science considère que plus l'on donne d'arguments lorsque l'on est injustement attaqué, moins la confiance naît.

## **Daniel VITTECOQ**

Vous souhaitez donc que M. Dutilleux quitte la salle.

**Christian RICHE**

Oui.

**Daniel VITTECOQ**

Je suis désolé. Dès lors qu'un membre s'est prononcé en faveur de votre départ, vous devez quitter la salle. Nous sommes obligés de respecter l'absence de consensus.

**Philippe LECHAT**

Pour des raisons d'horaires et de disponibilité de certains experts, nous vous proposons de commencer par les sujets sur la migraine.

## **I. Traitement de fond de la migraine**

### **Evaluateur de l' Afssaps**

L'AFSSAPS a décidé de réévaluer les traitements de fond de la migraine. Aujourd'hui il s'agit de la première phase, durant laquelle nous allons évoquer les dérivés d'ergot. La Dihydroergotamine par voie orale fait l'objet d'AMM des années 1970, avec le SEGLOR, l'IKARAN et le TAMIK, indiqués dans le traitement de fond de la migraine et dans diverses indications en cardiologie. Dans le traitement de fond de la migraine, s'agissant du SEGLOR, une seule étude récente de 2004 présente une méthodologie correcte mais s'avère négative. Ce produit est également absent des recommandations des diverses sociétés savantes. Le groupe de travail neurologie de novembre 2011 a considéré en conclusion que les données ne permettaient pas d'affirmer l'efficacité et donc de maintenir l'indication de ce produit dans le traitement de fond de la migraine. Pour l'IKARAN, en plus de cette étude, une autre étude contre placebo a été réalisée sur un nombre très faible de patients. Elle présente des résultats positifs mais le groupe de travail a conclu que les données ne permettaient pas non plus d'affirmer l'efficacité de l'IKARAN dans le traitement prophylactique de la migraine. Enfin, pour le TAMIK, nous ne disposons pas d'informations nouvelles. Les conclusions s'avèrent donc identiques aux précédentes.

### **Evaluateur de l' Afssaps**

Ces spécialités présentent également une indication dans l'hypotension orthostatique et nous avons revu les données d'efficacité en Groupe cardiologie thrombose. Nous avons reçu des données pour l'IKARAN uniquement. Nous nous sommes uniquement intéressés à la forme orale, la forme injectable ne faisant pas partie de cette réévaluation à ce jour. Les six études ont été considérées de méthodologie insuffisante, compte tenu des faibles effectifs et de l'efficacité faible ou nulle. La qualité méthodologique globale ne correspond pas à ce que nous pouvons attendre de telles études pour entériner cette indication. Globalement, le groupe a conclu que l'efficacité n'était pas démontrée.

Une seule étude suggérerait néanmoins une efficacité de la forme orale à la posologie recommandée dans l'AMM, les autres études suggérant une absence d'efficacité aux posologies inférieures à 20 mg par jour, ceci du fait de la faible biodisponibilité de la dihydroergotamine.

Le Groupe cardiologie thrombose a conclu que cette indication ne pouvait à ce jour être maintenue.

**Claude THERY**

Je voudrais formuler une remarque générale. J'ai envoyé un mail hier concernant les produits anciens. Ceux-ci ne sont pas soumis à une méthodologie correcte puisque datant de 30 ans la méthodologie qui est la leur ne correspond plus du tout aux méthodes actuelles. Si rien n'est démontré et qu'émergent des signes de toxicité, tout disparaît et il n'est même plus la peine de tenir des réunions. Dès l'instant que les études sont anciennes et que des signes de toxicité sont reportés pour la pharmacovigilance, tout est fini. L'ancienneté des études implique-t-elle forcément qu'elles s'avèrent inefficaces ? Il reste possible qu'elles soient en fait efficaces. Il conviendrait à mon avis, pour certaines d'entre elles, donner une 2<sup>ème</sup> chance et leur donner un délai raisonnable impératif pour réaliser un nouvel essai. La pentoxifilline -le TORENTAL- représente un exemple. Les méthodologies ont estimé que l'étude était absolument parfaite. Cet essai a

démontré que le produit ne servait à rien et présentait même quelques effets indésirables. Il est donc possible de le rejeter en toute tranquillité. Il demeure toutefois toute une série de produits qui me rendent mal à l'aise. Nous ignorons si les études sont mauvaises parce que très anciennes et si le produit n'est pas en réalité quelque chose de bien. Il me semble que nous les rejetons un peu trop vite. Il faut également penser que si nous supprimons tous les produits destinés à améliorer les troubles mnésiques du sujet âgé, que vont-ils faire ? Je pense que ceci constituerait la porte ouverte au charlatanisme. Je souhaiterais que ces études, avant d'être rejetées systématiquement, soient renouvelées par les laboratoires.

### **Daniel VITTECOQ**

Je pense que dès lors que nous avons indiqué au laboratoire que le produit faisait l'objet d'une réévaluation bénéfice-risque, il aurait dû proposer des études. S'il ne l'a pas fait, c'est probablement par défaut d'envie.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

Je crois que la méthodologie utilisée dans le cadre de la revue de la balance bénéfice /risque d'une molécule reste la même, quels que soient les produits et les firmes.

Elle est fondée sur les données que les firmes mettent à notre disposition. La rigueur reste la même en termes d'évaluation de la plausibilité pharmacologique, des données de pharmacodynamie mais également des données d'efficacité. Chaque étude fait l'objet d'une analyse, d'une expertise tant sur la méthodologie de l'essai que sur le nombre de sujets inclus, sur les résultats obtenus, les comparateurs. Ceci toujours avec la même rigueur.

Il est évident que si nous disposons en groupe de travail d'une certitude sur une présomption d'efficacité même pour de vieux produits, nous allons mettre en regard une décision qui peut laisser en effet la porte ouverte à une discussion avec la firme.

Chaque cas fait l'objet de la même rigueur en termes d'évaluation.

Ce n'est pas parce qu'il s'agit de vieilles études qu'elles sont d'emblée rejetées en termes d'efficacité. Certaines études anciennes présentent une méthodologie rigoureuse, dont les résultats se révèlent tout à fait recevables.

Tout dépend du produit et des efforts accomplis par les firmes au fil des années pour actualiser leur documentation en matière d'efficacité.

### **Claude THERY**

Lorsque l'on parle de la dihydroergotamine dans l'hypotension orthostatique, il y a des études très anciennes qui ne sont pas réalisées correctement. L'une en particulier m'avait frappé. Il s'agissait d'une étude ouverte réalisée sur 16 malades. Sur 6 grabataires, la station debout est devenue possible durant 5 à 20 minutes dans 4 cas. La marche, impossible dans 7 cas au départ, est redevenue possible dans 4 cas pour plus de 100 mètres. Ceci semble démontrer que le produit n'est pas totalement inutile. Je reconnais que cela présente toutefois des problèmes de pharmacovigilance mais je ne voudrais pas que l'on rejette systématiquement des études parce que les données s'avèrent anciennes ou peu fournies.

Depuis 150 ans, nous prenons de l'aspirine en cas de maux de tête ou de courbatures. Cela figure dans l'AMM de l'aspirine. Pouvez-vous indiquer combien l'aspirine a causé de millions de morts depuis 150 ans ?

### **Evaluateur de l'Afssaps**

Ces spécialités présentaient une 2<sup>ème</sup> indication, portant sur l'insuffisance veino-lymphatique. Nous ne disposons que de très peu de données. Aucune n'est véritablement recevable hormis deux études anciennes d'une qualité méthodologique insuffisante. Les effectifs s'avèrent très faibles. Nous avons donc conclu qu'à ce jour nous ne disposons pas des données d'efficacité suffisantes pour conserver cette indication en cardiologie.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

Préalablement à la décision de réévaluation du bénéfice-risque de l'ensemble de ces molécules, il a été décidé en pharmacovigilance de l'ouverture d'une enquête officielle, suite aux comités techniques de janvier et février 2011, portant sur le risque de fibrose et de valvulopathie avec l'ensemble des dérivés ergotés autorisés aujourd'hui. Cette enquête a été confiée aux cinq centres régionaux de pharmacovigilance

suiuants : Amiens, Toulouse, Saint-Etienne, Grenoble et Lyon. Les résultats de cette enquête officielle ont été présentés lors du comité technique de pharmacovigilance d'octobre 2011, de la commission nationale de novembre 2011 et lors du groupe de travail de neurologie de novembre 2011. Pour la dihydroergotamine, l'enquête officielle de pharmacovigilance a été confiée au centre régional de pharmacovigilance de Saint-Etienne qui a analysé les données de la base nationale de pharmacovigilance de 1984 à 2011 ainsi que les données des laboratoires. Ont été retenus pour cette enquête 20 cas de fibrose, la plupart relativement succincts, survenus chez 11 femmes et 9 hommes d'âge moyen 57 ans avec des durées de traitement allant de plusieurs mois à 25 ans. Dans 11 cas, l'atteinte est rétropéritonéale, médiastinale dans 3 cas, pleurale dans 4 cas, péricardique dans 1 cas et pulmonaire dans un cas.

Par ailleurs, 5 articles rapportant des fibroses rétropéritonéales et pleurales ont également été retrouvés. En plus de ces cas de fibrose, 6 cas de valvulopathie ont également été retrouvés dans cette enquête avec la notion d'un autre médicament suspect dans 5 cas, dont 4 cas concernant le Médiator et 1 cas pour Celance (pergolide).

7 cas ont été retrouvés après la période de fin de l'enquête avec une notion d'association au Médiator dans 5 cas. 5 cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été rapportés, hors contexte de valvulopathie, et un traitement anorexigène était associé dans 4 cas des 5 cas rapportés. Pour les cas de valvulopathie et HTAP, aucun article n'a été retrouvé.

Ces résultats ont été présentés lors de la commission nationale de pharmacovigilance de novembre 2011. Au cours de cette commission, les avis des groupes de travail neurologie et cardio-thrombose ont été rapportés et au vu de ces avis, la commission nationale s'est prononcée à l'unanimité pour un rapport bénéfice-risque défavorable de la dihydroergotamine par voie orale dans le traitement de fond de la migraine et dans ses indications cardiovasculaires.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

Il est donc demandé à la Commission d'AMM par rapport à la proposition de bénéfice –risque défavorable si elle se prononce en faveur de cette proposition ou contre sur les trois indications.

### **Jacques CARON**

La Commission nationale a, il faut le préciser, examiné ces produits dans le cadre du traitement de fond de la migraine. Par ailleurs, le potentiel fibrosant de la DHE au niveau médiastinal, pleural ou péritonéal est appuyé par 20 observations et des publications. Le groupe de travail neurologie a jugé que l'efficacité de produit n'était pas prouvée dans cette indication. Il paraît donc difficile, compte tenu du bénéfice non prouvé et d'un potentiel fibrosant mis en évidence en pharmacovigilance, de ne pas voter pour une proposition de bénéfice-risque défavorable du produit. Telle est la conclusion à laquelle a abouti la Commission nationale de pharmacovigilance à l'unanimité.

### **Philippe LECHAT**

Quel est le traitement de fond de la migraine ?

### **Serge BAKCHINE**

Aujourd'hui les dérivés ergotés ont quasiment disparu. Certains produits anciens ne sont plus utilisés car il est avéré avec le recul du temps qu'ils ne servent plus à grand-chose. D'autres produits anciens continuent d'être utilisés. Nous évoquerons ainsi le cas du DESERNIL sur lequel le groupe s'est positionné en faveur d'un maintien d'intérêt d'indications. Pour tous ces produits-là, tous les consensus professionnels et de sociétés savantes concernant le traitement de fond de la migraine ne placent plus ces produits.

### **Philippe LECHAT**

Tous ces produits vont engendrer des débats européens. Nous devons être sûrs de nos positions pour éviter toute contestation.

### **Daniel VITTECOQ**

Quel est le niveau de remboursement de ces produits aujourd'hui ?

## **Evaluateur de l'Afssaps**

Ils sont remboursés à hauteur de 30 %. Les SMR sont faibles ou modérés.

### **François LIARD**

Je me suis déjà exprimé par écrit sur cette position. D'une façon générale, je trouve que la réévaluation des produits anciens doit obéir à des règles différentes de l'évaluation des nouveaux médicaments pour de nombreuses raisons. En premier lieu, il existe déjà une présomption d'efficacité puisqu'ils se trouvent déjà sur le marché. Par ailleurs, les données s'avèrent forcément anciennes. Nous pouvons demander aux firmes de nouvelles données mais elles n'ont pas toujours intérêt à le faire car ces produits sont génériques et rapportent peu. Nous devrions nous interroger sur la pertinence d'opérer des études de santé publique dans certains cas. Les données de sécurité se révèlent certes importantes mais l'on ne peut sous-estimer la substitution, les modifications de stratégie et les implications au niveau européen. Nos règles me semblent peu claires et imprécises. Je pense que nous nous précipitons pour éliminer un certain nombre de produits du marché alors que cela ne revêt aucun caractère d'urgence. Les données elles-mêmes doivent être différentes. Pour ces raisons, je voterai contre, considérant qu'il n'est pas légitime d'examiner ces produits suivant des règles inadaptées et obsolètes.

### **Claude THERY**

Je voudrais compléter ce que j'ai dit. Mon propos touchait d'une manière générale l'ensemble des produits anciens, que nous devons examiner différemment, en considérant qu'il possède peut-être une plausibilité d'efficacité clinique qui n'a pas été montrée compte tenu de l'ancienneté des études.

### **M. GIROUD**

La Commission de pharmacovigilance en 2001 a précisé que 850 médicaments n'avaient pas démontré leur efficacité. Ces produits font partie de cette liste. Or depuis 2001, les laboratoires pharmaceutiques auraient peut-être pu démontrer un bon rapport efficacité-tolérance. A ma connaissance, je n'ai jamais vu ce type d'informations. Par ailleurs, jamais aucun professeur de pharmacologie clinique n'a suivi de formation sur ces médicaments. L'information est donnée par l'industrie pharmaceutique.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

Je souhaiterais préciser la méthodologie. Chaque fois que nous nous interrogeons sur une molécule ancienne, nous prenons en compte les difficultés de ces molécules anciennes à prouver leur efficacité. Chaque fois que le dossier a été examiné en commission nationale de pharmacovigilance, les données de sécurité sont étudiées attentivement et mises en perspective avec l'avis de la HAS pour identifier le positionnement du produit dans la stratégie thérapeutique. Nous avons également regardé les chiffres de vente du produit et avons constaté que ces chiffres se sont effondrés. La Commission nationale de pharmacovigilance a également pris en compte les avis des groupes de travail qui ont confirmé ou infirmé l'utilité du produit dans le cadre de la stratégie thérapeutique. Nous veillons donc à ne pas supprimer du marché des produits qui présenteraient une efficacité. J'attire votre attention sur le fait que les laboratoires ont été avertis que cette réévaluation du bénéfice-risque était en cours. Or aucun n'a proposé de mettre en place une étude pour démontrer l'efficacité de leur produit.

### **Bertrand DIQUET**

La question qui nous est posée concerne-t-elle la totalité des formes actuellement disponibles ? Cela concerne-t-il aussi les formes injectables ? Il était en effet mentionné que l'efficacité était considérée comme inexistante aux doses préconisées par l'AMM, compte tenu d'un problème de biodisponibilité.

### **Jacques CARON**

Nous n'avons examiné le problème de la DHE que dans le traitement de fond de la migraine. Le traitement de la crise, par la DHE injectable ou par spray n'a pas été examiné par la Commission nationale de pharmacovigilance et nous ne nous sommes prononcés que sur un bénéfice-risque défavorable dans le traitement de fond de la migraine.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

L'indication de la DHE dans le traitement de la crise, par spray ou voie injectable, constitue un autre problème. Il a bien été précisé que nous demandions à la commission de se prononcer sur le bénéfice-risque de tous les produits à base de DHE par voie orale uniquement.

## **Daniel VITTECOQ**

Ces produits présentent quand même de fortes présomptions de risque sans réelle démonstration de leur efficacité. Considérez-vous le rapport bénéfice-risque de ces médicaments, sous forme orale, favorable dans les trois indications présentées ?

*Le rapport bénéfice-risque des médicaments présentés est jugé défavorable à l'unanimité moins une abstention.*

## **Philippe LECHAT**

Avec l'émergence du débat européen, nous allons voir dans quel calendrier nous pourrions déclencher ces arbitrages. Nous disposons de l'avis défavorable de la Commission d'AMM. Je ne suis pas sûr que l'on enclenche des suspensions d'AMM avant la fin de ces débats européens. Ceci dépendra de la décision du Directeur général.

## **Jean-François BERGMANN**

L'AMM n'est donc pas arrêtée à ce jour en France. Le dossier est transféré vers l'Europe.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

Nous avons informé tous les Etats européens et l'EMA que nous engageons la réévaluation du bénéfice-risque de ces produits. Ils savent que nous nous prononçons aujourd'hui. Ces produits ont une AMM nationale mais leur suspension influe sur le processus européen. Le vote d'un avis défavorable va nous conduire à engager le processus européen. Le Directeur général prendra ensuite les mesures d'urgence qu'il juge utile en ce domaine.

## **Jean-François BERGMANN**

Je comprends qu'il faille attendre pour suspendre l'AMM nationale, des décisions européennes mais en attendant le produit continue de vivre avec son bénéfice-risque jugé défavorable et continue d'être vendu et remboursé. Est-ce bien cela ?

## **Evaluateur de l'Afssaps**

Non. Le dossier est obligatoirement transmis à l'Europe car ces produits sont commercialisés dans d'autres pays de l'Union européenne. Or nous considérons qu'un problème de sécurité en France doit être diffusé dans les autres pays de l'Union. Dès lors que notre évaluation s'avère défavorable, nous devons en informer l'agence européenne et les Etats membres en introduisant un recours au niveau de l'EMA pour réévaluation du bénéfice-risque au niveau européen. Une fois cette étape franchie, le Directeur général décide du devenir des AMM au niveau national.

## **Jean-François BERGMANN**

Irez-vous défendre le bénéfice-risque défavorable du TANAKAN au niveau européen ?

## **Evaluateur de l'Afssaps**

Il ne s'agit pas d'un même profil de bénéfice-risque. La réponse est non. Le TANAKAN ne présente pas, au contraire de ces produits, des problèmes de sécurité.

## **Jean-François BERGMANN**

Nous avons pourtant voté un bénéfice-risque défavorable pour ce produit voilà un mois. Quelles en sont les conséquences ?

### **Evaluateur de l'Afssaps**

Aucune au niveau européen.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

En ce qui concerne le Desernil en traitement de fond de la migraine, l'AMM date des années 60. Ce médicament est également indiqué dans l'algie vasculaire de la face. Pour cette indication, aucune donnée d'efficacité n'a été retrouvée.

Pour la migraine, 11 études ont été menées, dont la dernière remonte à 1986. Un collectif de près de 600 patients a été suivi sur 12 semaines, avec des critères d'efficacité portant sur le nombre, l'intensité, et la durée des crises.

Malgré l'ancienneté des données, le groupe de travail a considéré que l'efficacité du méthysergide était démontrée contre placebo et produit comparateur. Les experts estiment que le produit est toujours efficace contre une migraine très fréquente, sévère et chez les patients ne répondant pas aux autres traitements de fond.

En conclusion, nous proposons un retrait de l'indication algie vasculaire de la face et une indication restreinte pour le traitement de fond de la migraine en monothérapie après échec des autres traitements de fond, c'est-à-dire s'il persiste au moins quatre crises par mois. Nous proposons aussi :

- des modifications du résumé des caractéristiques produit ;
- des conditions de prescription qui seront limitées aux experts de la migraine ;
- un arrêt du traitement après trois mois en l'absence de bénéfice-risque ;
- le respect des fenêtres thérapeutiques ;
- la nécessité d'une surveillance des patients pour les signes de fibrose ;
- une modification de la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques : ce produit est un agoniste 5HT2.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

En ce qui concerne la pharmacovigilance, l'enquête officielle sur le risque de fibrose et de valvulopathie a été menée par le CRPV de Grenoble.

11 cas de fibrose rétropéritonéale ont été retrouvés, dans 2 cas d'insuffisance rénale étaient associés à une fibrose rétropéritonéale.

Parmi ces 11 cas, une patiente présentait également une polyvalvulopathie mitrale et aortique grave ; il s'agissait d'une femme de 35 ans traitée par Desernil pendant 22 mois à une posologie de 2 comprimés par jour, posologie recommandée.

Ont également été rapportés 2 cas de polyvalvulopathie cardiaque : le cas dont nous venons de parler associé à une fibrose et, un cas de polyvalvulopathie et d'hypertension artérielle pulmonaire rapporté chez une patiente de 48 ans traitée par Desernil pendant 10 ans pour une algie vasculaire de la face.

A ces cas s'ajoute également, un cas de fibrose pleurale et de fibrose pulmonaire, malgré le respect de la fenêtre thérapeutique mentionné dans le RCP.

Le délai moyen de survenue est de 18 mois. La fenêtre thérapeutique recommandée dans le RCP n'a été respectée que dans trois cas de fibrose.

Par ailleurs, de nombreux articles font mention d'une association entre méthysergide et fibrose.

Au vu de ces éléments et de l'avis du GTNPA, la Commission nationale de pharmacovigilance du 22 novembre 2011 s'est prononcée favorablement pour la nécessité d'encadrement des prescriptions, conformément à l'avis du GTNPA.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

Nous demandons aujourd'hui à la Commission si elle est d'accord avec restrictions d'indication proposées pour le Desernyl.

### **Jean DOUCET**

Sans être spécialiste, je suis perplexe au vu de ces études. Elles sont anciennes, avec un nombre de patients très limité. La conclusion selon laquelle ce produit peut fonctionner même si d'autres traitements n'ont pas été efficaces me laisse dubitatif. Je ne sais s'il y a eu de comparaisons.

Nous savons que le rapport bénéfice-risque n'est pas très bon puisque ce produit donne des fibroses rétropéritonéales ou des polyvalvulopathies. Je ne suis pas convaincu qu'il soit suffisant pour maintenir ce produit même avec une restriction d'indication.

### **Jacques CARON**

Le CNPV ne s'est logiquement pas prononcée sur le rapport bénéfice-risque, en l'absence de données d'efficacité exposées par le groupe de travail neurologie de la commission d'AMM. Le risque est par contre établi en matière de fibrose, avec plusieurs centaines d'observations publiées.

Les ventes de ce produit ont beaucoup diminué. Il s'agit d'une niche de prescription, avec des recommandations nationales et internationales qui citent toujours le méthysergide comme un médicament utile en dernière intention.

La question est de savoir si le rapport bénéfice-risque reste favorable.

### **Jean DOUCET**

Pour d'autres produits vous avez pris des décisions demandant un retrait ou une suspension.

### **Jacques CARON**

Ils n'avaient pas démontré d'efficacité.

### **Jean DOUCET**

Votre position est motivée par le fait qu'il ne s'agisse que d'une niche.

### **Jacques CARON**

Effectivement. C'est le seul produit dont le groupe de travail neurologie nous dit qu'il est efficace et à prendre en considération, alors que les autres produits étudiés n'ont rien démontré en termes d'efficacité.

### **Serge BAKCHINE**

La différence avec d'autres produits similaires est que l'attention des prescripteurs était bien attirée sur les risques de celui-ci. Nous savons depuis longtemps qu'il est risqué et doit être utilisé avec parcimonie : c'est dans ce cadre que des neurologues spécialistes de la migraine continue à le prescrire pour des patients qui sinon n'auraient pas d'autres alternative que des produits beaucoup plus dangereux, comme des morphiniques.

Certains patients résistent à toutes les autres thérapeutiques et souffrent de crises de migraines sévères et fréquentes.

Cette utilisation en troisième ligne a été validée par consensus d'experts. Il n'y aura pas d'étude nouvelle sur ce produit, mais il existe un accord pour dire que sur cette niche ce produit peut être utilisé avec tous les éléments d'information, de restriction, et de protection proposés.

### **François LIARD**

Vous proposez que les indications soient restreintes à la population des patients en échec avec les autres traitements de fond. Il n'existe aucune étude qui supporte cette idée. Nous publierons donc une nouvelle indication sans aucune donnée scientifique. C'est une régression. Si cette indication semble pertinente, elle doit faire l'objet d'études spécifiques, y compris aux frais de la collectivité.

Nous ne pouvons pas donner une nouvelle indication sans élément scientifique.

### **Serge BAKCHINE**

Techniquement il ne s'agit pas d'une nouvelle indication au sens réglementaire. Le produit dispose de cette indication, et il est au contraire proposé de restreindre son utilisation avec des conditions et des précautions qui limitent les risques.

### **François LIARD**

Certes, cependant vous cadrez l'utilisation de ce produit dans une stratégie de soins qui n'est pas validée. Je ne sais pas si les patients résistants aux autres traitements de fond bénéficieront de ce produit qui est plus à risque. Peut-être y sont-ils tout aussi résistants.

Je comprends bien que les experts voient une indication de niche basée sur un besoin, mais nous connaissons les limites d'une telle recommandation.

### **Jean-Jacques BELEGAUD**

A mon sens c'est un médicament dont nous avons plutôt peur, qu'il s'agisse des réanimateurs, des néphrologues, ou des urologues. Les effets secondaires sont importants.

### **Michel MALLARET**

C'est effectivement un agoniste partiel. Il est inscrit sur la liste 2 des substances vénéneuses. Le métabolite du méthysergide a 100 fois plus d'affinité pour le récepteur 5HT2B que la norfenfluramine. Cette forte affinité pour ces récepteurs sérotoninergiques 5HT2B explique que des observations de valvulopathies aient été publiées dès 1966. En 1974, chez 3,4 % des patients traités par méthysergide (publication nord américaine) survenait une ou plusieurs valvulopathies audibles au stéthoscope et apparue en cours du traitement.

La fenêtre thérapeutique a été prouvée comme inefficace. Les fibroses sont moins nombreuses mais surviennent en dépit de cette fenêtre.

Les effets indésirables sont majeurs, et les prescripteurs n'informent sans doute pas assez les patients. La surveillance devrait être beaucoup plus poussée, à travers des échocardiographies.

En outre, si l'indication des traitements de fond pour la DHE est retirée, il faut faire attention au risque de report vers le Désernil. Si le médicament est maintenu, éventualité qui n'a pas mon soutien, les prescripteurs et patients devront être mieux informés de ce risque, et la surveillance devra être renforcée.

### **Bertrand DIQUET**

Il est proposé une nouvelle rédaction des propriétés pharmacodynamiques à la rubrique 5.1. Au vu de ce qui a été dit, indiquer qu'il s'agit d'un agoniste partiel des récepteur 5HT2B paraît un peu court. Il était initialement présenté comme un agoniste puissant : ou bien c'était une erreur, ou il faut expliquer qu'une découverte est intervenue pour changer cette analyse.

### **Christian RICHE**

Ce médicament est très peu prescrit, par conséquent même avec un niveau intolérable d'effets potentiellement graves nous n'observerons pas grand-chose. Cependant cela ne nous empêche pas d'appliquer le principe de précaution. A ce titre il doit être retiré.

### **Jean-François BERGMANN**

Si nous retirons ou suspendons l'AMM aux dérivés de l'ergot et que parallèlement nous en laissons un dans la même indication, nous le prescrirons tous. Devant la disparition de tous les traitements de fond de la migraine de cette famille sauf un, nous ne pouvons pas être sûr qu'il n'y aura pas de report vers ce dernier.

### **Serge BAKCHINE**

Globalement, les traitements de fonds sont déjà trop peu prescrits. Beaucoup de migraineux ne les reçoivent. Ce risque me paraît donc minime. En outre les risques de ce produit sont très bien connus. Si une telle dérive était possible, elle serait déjà intervenue.

### **Philippe LECHAT**

En ce qui concerne les valvulopathies liées à ce produit, il me semble que ce sont surtout les valvulopathies tricuspides qui ont été décrites dans la littérature.

### **Michel MALLARET**

Les mitrales et aortiques également.

### **Jacques CARON**

Le méthysergide entraîne des atteintes valvulaires du cœur gauche, donc de la mitrale et de l'aorte.

### **Daniel VITTECOQ**

La toxicité du produit est réelle, et ce débat n'est pas simple. La question est de savoir si le rapport bénéfice-risque reste favorable. Si nous considérons que oui, il faut aller vers une restriction d'indication.

### **François LIARD**

En matière de prévention du risque, qui est évident et attendu, les procédures permettent-elles de dépister l'apparition de fibroses et valvulopathies avant qu'elles ne soient délétères ?

### **Daniel VITTECOQ**

Je ne crois pas. Une fois que le phénomène est enclenché, je pense qu'il est trop tard.

### **Jean-Jacques BELEGAUD**

Selon les urologues, la réponse est non.

### **François LIARD**

Alors le rapport bénéfice-risque n'est pas favorable.

### **Daniel VITTECOQ**

Je vous propose de voter. Considérez-vous le rapport bénéfice-risque du Désernil encore favorable dans le traitement de la migraine ?

### **Jacques CARON**

Il faut à mon avis préciser la question : est-il favorable, y compris avec les modifications proposées ?

**Daniel VITTECOQ**

Effectivement.

**Christian RICHE**

Peut-on suivre et prévenir les effets indésirables ? La réponse est non.

**Jacques CARON**

Pour les valvulopathies il est effectivement possible de suivre les patients par échocardiographie. Pour la fibrose rétropéritonéale, je ne suis pas en mesure de répondre. Il faudrait interroger des urologues.

**Christian RICHE**

Envisagez-vous un suivi échocardiographique des patients ?

**Jacques CARON**

C'est ce qui est proposé, et c'est ce qui existe déjà.

La Commission nationale, qui ne s'est pas prononcée sur le rapport bénéfice-risque puisque que le bénéfice n'a pas été exposé, avait ajouté aux propositions l'inscription en liste I, une prescription réservée aux neurologues, et une prescription initiale hospitalière qui permettaient de remettre en cause la prescription.

**Serge BAKCHINE**

Lorsque nous en avons discuté dans le groupe, les éléments dont nous disposions indiquaient que le risque cardiologique ne pouvait pas être prévenu mais pouvait être limité par une surveillance régulière qui permettait d'interrompre le traitement dès la moindre alerte.

Or j'ai entendu que la fibrose rétropéritonéale pouvait survenir de façon fulminante, et qu'au moment de l'apparition des premiers signes il serait déjà trop tard. Cela ne correspond pas du tout aux informations dont nous disposions.

Je propose donc que nous suspendions ce dossier et que nous prenions l'avis du groupe technique néphrologique afin de savoir si une surveillance régulière permettrait de suspendre le traitement avant l'apparition d'effets irréversibles et graves.

**Daniel VITTECOQ**

Je suggère de surseoir à statuer.

**Jean DOUCET**

Je comprends ces remarques. Cependant je m'attendais à un avis plus tranché de la CNPV. Par ailleurs, le problème de l'efficacité demeure. Pour se prononcer sur ce point, nous devons disposer de preuves.

**Jean-François BERGMANN**

Cinq études ont été menées.

**Jean DOUCET**

Je ne suis pas opposé à ce que nous reportions le débat, mais même si nous ne devons pas être influencés par ce que les observateurs extérieurs pourraient en penser je crains que cela soit interprété comme si nous accordions le bénéfice du doute.

## **Daniel VITTECOQ**

J'ai le sentiment que la Commission serait plutôt en faveur d'un rapport bénéfice-risque défavorable au global, cependant au vu du besoin pour une population très limitée, il vaut mieux disposer de tous les éléments. Il faudrait trouver des arguments solides.

## **Serge BAKCHNIN**

Il existe clairement des risques de report qui poseront des problèmes.

## **Philippe LECHAT**

Si la prescription est bien limitée, cela ne devrait pas poser de difficultés. La question est de savoir s'il est possible d'identifier et de prévenir le risque de fibrose rétropéritonéale suffisamment précoce, sachant que l'échocardiographie devrait permettre de repérer les valvulopathies assez tôt pour arrêter le traitement, si pour une niche de la population le bénéfice apparaît indispensable..

## **Daniel VITTECOQ**

Je pense que nous pouvons disposer de l'avis d'un expert d'ici la prochaine réunion.

## **Jean-François BERGMANN**

En page 142, il est indiqué que des valvulopathies liées à la prise de Médiator dans 9 cas. Or le dossier Médiator n'en mentionnait que 2. Je m'interroge donc à nouveau sur la qualité de la veille de pharmacovigilance pour les valvulopathies liées au Médiator, et je demande à nouveau une enquête sur le Protelos qui ne se base pas sur les données de la pharmacovigilance mais sur des éléments prospectifs en matière de DRESS ou d'embolie pulmonaire au Protelos.

## **Michel MALLARET**

Le problème est qu'avant que l'affaire Médiator éclate les valvulopathies n'étaient pas systématiquement déclarées, alors qu'elles le sont maintenant en masse. Lorsque nous avons mené cette enquête, nous avons par conséquent récupéré des informations liées au Médiator.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

Je rappelle que la base nationale de pharmacovigilance est un outil que d'autres pays européens nous envient et dont la qualité est conditionnée par celle des informations que nous y intégrons, donc aux déclarations des prescripteurs et au travail des centres régionaux. Nous y disposons de deux fois plus d'effets indésirables notifiés que nos collègues britanniques. Je refuse donc que la qualité de cette base soit remise en cause.

Je regrette que Jean-François BERGMANN instrumentalise à nouveau l'affaire Protelos. Nous vous avons écouté, et une nouvelle évaluation du rapport bénéfice-risque est en cours au niveau européen. Ne remettez pas systématiquement en cause la qualité de la pharmacovigilance.

## **Jean-François BERGMANN**

Les personnes qui considèrent encore que la base nationale de pharmacovigilance est l'outil essentiel pour évaluer la pharmacovigilance sont totalement dépassées. Nous avons tous les jours des exemples de ses lacunes. Que vous restiez attachée à cet outil à l'époque de la pharmacoépidémiologie moderne m'inquiète.

Vous avez transmis le dossier au niveau européen, mais si vous persistez à ne pas répondre à mes questions, cela signifie qu'il n'y a pas de volonté de résoudre ce problème avec les données françaises. La France est le premier prescripteur de Protelos.

Ce système est parfois utile, mais globalement archaïque. Tant que cette agence ne l'aura pas compris, elle manquera à une de ses missions de santé publique.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

Les DRESS syndromes ont été rapportés en notification spontanée aux centres régionaux.

### **Daniel VITTECOQ**

Ne relançons pas ce débat. Nous devons nous efforcer de respecter l'ordre du jour et les personnes présentes. Nous ne devons pas nous laisser aller à tenir des propos choquants.

### **Jean-François BERGMANN**

Ce sont avant tout les experts internes et externes qui n'ont pas été respectés.

### **Daniel VITTECOQ**

Y compris ceux de la pharmacovigilance. Le problème du Médiator, c'est que le corps médical n'a pas déclaré les valvulopathies comme il aurait dû.

### **Jean-François BERGMANN**

C'est pourquoi il faut faire de la pharmacoépidémiologie prospective.

### **Daniel VITTECOQ**

Cela prend du temps.

### **Jacques CARON**

Tes questions de pharmacoépidémiologie sont prises en compte pour le Protelos. En outre, heureusement que des notifications spontanées d'effets indésirables interviennent. C'est en effet le seul outil à notre disposition en cas d'effet indésirable rare ou très rare, et la pharmacoépidémiologie n'apporte pas de solution pour détecter ces effets indésirables rares. Tout système de pharmacovigilance est basé, entre autre, sur une base de données de notification spontanée.

## **II. Réévaluation du rapport bénéfice-risque des vasodilatateurs**

### **Dérivés de l'ergot indiqués en neurologie, en cardiologie, et en ophtalmologie**

#### **Evaluateur de l'Afssaps**

Les indications en neurologie concernent un traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

En cardiologie, il s'agit du traitement d'appoint du syndrome de Raynaud et du traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2). Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.

L'indication en ophtalmologie porte sur le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

L'AMM de l'Hydergine date de 1969. Des nombreuses études cliniques anciennes ont été menées sur ce produit, qui sont assez critiquables en termes méthodologiques :

- les populations ne correspondent pas à l'indication ;
- les critères diagnostiques sont anciens, et les effectifs faibles ;

- de nombreux critères d'efficacité (en général subjectifs) sont anciens ;
- les études ont été réalisées et publiées avant le consensus sur les critères diagnostiques (1984) ;
- il n'y pas de certitude sur l'efficacité de l'Hydergine dans le traitement de la démence.

Le groupe de travail a donc conclu le 10 novembre que l'effet était non cliniquement pertinent dans l'indication de l'AMM en neurologie.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

En ophtalmologie, le problème est le même : les études sont anciennes et la méthodologie est critiquable. Les critères sont hétérogènes, de même que les pathologies étudiées qui ne sont en outre pas bien ciblées.

Sur l'ensemble des études, deux indications étaient traitées : les troubles visuels supposés d'origine hypertensives, et ceux supposés d'origine vasculaire.

Le groupe de travail recommande le retrait de l'indication «Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire» pour insuffisance de démonstration d'efficacité clinique.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

L'enquête officielle de pharmacovigilance « fibroses et valvulopathies » a été confiée au CRPV de Toulouse. Elle a identifié 3 cas de fibrose pulmonaires et 3 cas de fibroses rétropéritonéales, avec les caractéristiques suivantes :

- patients âgés de 60 – 87 ans (m = 76 ans) ;
- pas de surdosage ;
- autres médicaments suspects dans 3 cas ;
- délai de survenue connu dans 3 cas (plusieurs années) ;
- évolution connue dans 3 cas : guérison dans 2 cas, régression partielle dans 1 cas ;
- pas de facteur de risque retrouvé.

Le CNPV s'est prononcée le 22 novembre 2011, après avoir entendu les avis des groupes de travail de l'AMM, pour un rapport bénéfice-risque défavorable à l'unanimité.

Par ailleurs, le CRPV a analysé l'ensemble des données de sécurité concernant la Dihydroergotoxine. Données allant de 1984 à 2011 pour la base de données PV et 2003 à 2009 pour les données émanant des laboratoires.

Cette évaluation a permis de retrouver, en plus des cas de fibrose évoqués, 29 cas graves dont :

- 2 cas d'hypotension orthostatique ;
- 5 cas d'atteintes cutanées, d'évolution favorable ;
- 2 cas malaise (+ hypotension) ;
- 2 cas de bradycardie ;
- 1 cas de mort subite (patiente 73 ans avec HTA, arthrose, dyspnée, ayant subi une opération récente de prothèse genou).

Soit un nombre de cas faible en proportion des ventes et de la durée du suivi.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

Il est donc demandé à la Commission de se positionner sur le caractère favorable ou défavorable du rapport bénéfice-risque dans les indications actuelles.

### **Claude THERY**

Vous mentionnez 6 cas de fibrose sur 27 ans. Au vu du nombre de patients qui ont pris ce produit, est-ce vraiment différent du bruit de fond, c'est-à-dire des fibroses qui apparaissent naturellement dans la population ?

### **Evaluateur de l'Afssaps**

Nous n'avons pas pu comparer au bruit de fond. C'est un exercice difficile. Cependant à l'arrêt du traitement, il y a eu évolution favorable dans deux cas, ce qui laisse entendre un lien étroit entre la prise du médicament et la fibrose pulmonaire.

### **Claude THERY**

Je vois mal comment une fibrose, quel que soit son type, peut régresser après l'arrêt du traitement.

### **Daniel VITTECOQ**

A mon avis, si ces cas ont été rentrés dans la base de pharmacovigilance, c'est parce qu'ils ont été considérés comme imputable par le prescripteur.

### **Jean DOUCET**

Page 97, un problème a été soulevé au CHMP en 2007 et 2008 et n'a visiblement pas été suivi d'effets sauf un renforcement des rubriques de contre-indication.

### **Evaluateur de l'Afssaps**

Un arbitrage européen est effectivement intervenu, qui concernait l'ensemble des agonistes dopaminergiques ergotés utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson. Tous les dérivés ergotés dont nous parlons aujourd'hui ne sont pas concernés. Le Vasobral l'était parce qu'il a cette indication dans d'autres pays. L'Hydergine n'a pas été concernée par cet arbitrage, qui a conclu à un rapport bénéfice-risque favorable des agonistes dopaminergiques ergotés utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson, mais a considérablement modifié les RCP des spécialités en question. Pour les spécialités à base de cabergoline et de pergolide, - que nous n'avons plus dans le Parkinson - il a été démontré que le risque de fibrose et de valvulopathie était le plus grand. Pour les autres dérivés, comme la bromocriptine ou le lisuride, des mesures de précautions ont été ajoutées dans les RCP.

### **Jean DOUCET**

Quelle a été la position française ?

### **Evaluateur de l'Afssaps**

La France s'est prononcée pour un rapport bénéfice-risque favorable pour le traitement de la maladie de Parkinson. Au moment de l'arbitrage européen, la France avait déjà pris position pour le pergolide, indiqué en France dans le traitement de la maladie de Parkinson et avait déjà restreint son indication à des populations de patients qui ne pouvaient pas bénéficier d'autres traitements dans la maladie de Parkinson. Le traitement avait déjà en outre été réservé aux neurologues, la dose utilisable limitée avec renfort de la surveillance par des mesures échocardiographiques. Les conclusions de l'arbitrage européen ont été équivalentes aux recommandations déjà implémentées en France pour ce produit

### **Daniel VITTECOQ**

La question est donc de savoir si le rapport bénéfice-risque de l'Hydergine reste favorable dans toutes les indications.

## **M. GIRAUD**

Il s'agit en fait du traitement d'appoint à visée symptomatique. Au moment où nous avons donné cette AMM, son efficacité n'avait jamais été démontrée. Je trouve singulier que nous en parlions encore.

## **Daniel VITTECOQ**

C'est pourquoi je vous pose la question.

*La Commission rend un avis favorable à l'unanimité moins 4 abstentions.*

## **Evaluateur de l'Afssaps**

La Nicergoline a reçu son AMM en 1973. Une dizaine d'étude ont été menées sur l'indication en neurologie, dont les effectifs sont globalement faibles et la durée de suivi courte.

Le GTNPA a conclu à un effet non cliniquement pertinent dans l'indication de l'AMM.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

En cardiologie, l'indication porte sur un traitement d'appoint de la claudication intermittente.

Le Groupe de travail Cardio-Thrombose du 20 octobre 2011 a conclu à une efficacité non démontrée dans la claudication intermittente, pour les raisons suivantes :

- études anciennes et de qualité méthodologique insuffisante avec un nombre de patients limité ;
- amélioration de la distance de marche non démontrée ;
- amélioration de la qualité de vie non démontrée.

Il s'agit de la voie orale, et non de la voie injectable.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

En ophtalmologie, le produit a été étudié comme traitement additionnel à un collyre bêta-bloquant chez des patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert dans 2 études de pharmacologie clinique. Les résultats sont limités à une comparaison intragroupe.

Le GT préconise le retrait de l'indication «Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire» pour insuffisance de démonstration d'efficacité clinique.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

L'enquête officielle de Pharmacovigilance « fibroses et valvulopathies » a été confiée au CRPV d'Amiens. Elle a identifié 4 cas de valvulopathie dont :

- 2 cas de décompensation cardiaque sur des atteintes valvulaires (antérieures?) au cours d'essais cliniques ;

- 1 cas de rétrécissement aortique (patient traité depuis 20 ans) ;
- 1 cas notifié en mai 2011 : double valvulopathie 13 ans après arrêt de benfluorex (pris entre 1990 et 1994) et sous traitement poursuivi par la nicergoline (déjà prescrit en 1988 et poursuivi jusqu'en 2011).

- 13 cas de fibrose pulmonaire ont également été rapportés :

- patients âgés de plus de 70 ans dans 9 cas sur 13 ;
- délai de survenue de 5 mois à 26 ans (> 2 ans dans 6 cas) ;

- évolution favorable (4 cas), ayant pu entraîner le décès (1 cas), favorable avec séquelles (2 cas).

- 2 cas de fibrose rétropéritonéale succincts, pour des patients de 67 et 46 ans ont été signalés.

- 3 cas de fibrose/épaississement pleural ont été repérés :

- après 10 ans, 18 ans et « plusieurs années » de traitement ;
- il s'agit d'épanchement (2 cas), ou de simple épaississement pleural radiographique (1 cas) ;
- évolution favorable (1 cas) ou inconnue (2 cas).

L'enquête a en outre identifié :

- 1 cas d'HTAP (patiente 79 ans, traitée plusieurs années, évolution favorable) ;
- 15 cas d'épanchement pleuraux d'évolution favorable ou inconnue, souvent peu documentés ;
- 5 cas de pneumopathie interstitielle d'évolution favorable ou inconnue à l'arrêt et 2 cas très peu documentés de pneumopathie interstitielle d'évolution fatale.

La CNPV s'est prononcée pour un rapport bénéfice-risque défavorable à l'unanimité, avec avis des groupes de travail concernés de l'AMM.

#### **Daniel VITTECOQ**

Je propose de passer au vote.

*La Commission se prononce pour un rapport bénéfice-risque défavorable à l'unanimité.*

#### **Evaluateur de l'Afssaps**

L'Iskedyl bénéficie d'une AMM délivrée en 1974. En neurologie, le groupe de travail a considéré que les effets observés étaient hétérogènes et non cliniquement pertinents.

#### **Evaluateur de l'Afssaps**

En ophtalmologie, le dossier repose sur une seule étude non comparative monocentrique menée avec les gouttes buvables ; elle portait sur 30 patients ayant une DMLA il convient de noter que pour la forme injectable est proposée dans rétinopathies aiguës d'origine vasculaire, aucune étude n'a été fournie

Le groupe de travail s'est prononcé pour un retrait des indications ophtalmologiques d'Iskedyl, quelle que soit la forme galénique, pour insuffisance/absence de démonstration d'efficacité clinique.

#### **Evaluateur de l'Afssaps**

L'enquête de pharmacovigilance a été menée par le CRPV de Toulouse. Elle a mis en évidence :

- 9 cas de fibroses pulmonaires, aux doses usuelles dans 8 cas (1 cas à 9 mg/j), en association avec d'autres médicaments suspects dans 3 cas, avec un délai d'apparition connu dans 6 cas (8 mois à 15 ans) et une évolution favorable à l'arrêt (3 cas) ou une amélioration à l'arrêt (2 cas) ;
- 1 cas de fibrose rétropéritonéale, chez un patient de 54 ans;
- 1 cas d'HTAP, description succincte (patiente 45 ans, traitée pendant 3 ans, bilan étiologique négatif, en attente d'une greffe).

La CNPV s'est prononcée unanimement pour un rapport bénéfice-risque défavorable.

## **Daniel VITTECOQ**

J'invite la Commission à rendre son avis.

*La Commission se prononce pour un rapport bénéfice-risque défavorable à l'unanimité.*

## **Evaluateur de l'Afssaps**

Le Vasobral bénéficie d'une AMM délivrée en 1979. En neurologie, le groupe de travail a conclu à l'absence de pertinence clinique des effets observés.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

En cardiologie, ce produit est indiqué pour le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud. Cependant en raison de l'insuffisance des données fournies le groupe de travail a conclu que son efficacité n'était pas prouvée.

## **Evaluateur de l'Afssaps**

L'enquête de pharmacovigilance a été confiée au CRPV de Lyon. Il a retenu :

- 1 cas de valvulopathie (patiente coexposée au benfluorex) ;
- 3 cas de fibroses pulmonaires, dont 1 cas avec autre étiologie.

Le CNPV s'est prononcée pour un rapport bénéfice-risque défavorable, à l'unanimité.

## **Bertrand DIQUET**

Nous observons des cas de fibrose qui évoluent favorablement à l'arrêt du traitement. Comment une fibrose peut-elle régresser ?

## **Daniel VITTECOQ**

C'est pour cela qu'il me paraît utile de disposer d'un avis d'expert.

## **Philippe LECHAT**

Une fois que la fibrose est constituée, elle ne régresse pas. En revanche il est possible qu'une partie des symptômes s'améliore.

## **Bertrand DIQUET**

La question est de savoir s'il s'agit d'une véritable fibrose.

## **Daniel VITTECOQ**

Considérez-vous que le rapport bénéfice-risque soit favorable ?

*La Commission se prononce à l'unanimité pour un rapport bénéfice-risque défavorable.*

## **III. Informations sur un dossier en cours d'évaluation dans le cadre d'une procédure européenne – Non publiée**

## **Daniel VITTECOQ**

Je vous adresserai à tous un rappel du règlement. Nous ne discuterons plus désormais que des points à l'ordre du jour. Il n'est plus possible de fonctionner ainsi.

**François LIARD**

J'en conviens mais il faut savoir où se situe l'espace de débat.

**Daniel VITTECOQ**

Peut-être organiserons-nous une séance extraordinaire pour cela. Ce mode de fonctionnement est délétère pour la santé publique et l'Agence.

## MEMBRES PRESENTS :

### Président :

M. Daniel VITTECOQ

### Vice-président :

Mme Véronique ANDRIEU  
M. Jean-François BERGMANN

## II. MEMBRES TITULAIRES

## MEMBRES SUPPLEANTS

M. Jean BERNADOU

M. Serge BAKCHINE

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Marc-André BIGARD

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Robert COHEN (sorti à 10H25)

M. Michel DETILLEUX

M. Bernard DIQUET

M. Jean DOUCET

Mme Anne GAYOT

M. Christian JACQUOT

M. François LIARD

M. Jean Dominique de KORWIN

M. Rémy GAUZIT (sorti à 10H25)

M. Jean-Jacques MONSUEZ

M. Bernard ROUVEIX

M. Marc PALLARDY

M. Claude THERY

M. Jean Noel TALBOT

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Olivier REVEILLAUD

M. Christian RICHE

M. Jean-Michel WARNET

M. Thierry TRENQUE

M. Albert TRINH-DUC

## REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean-Paul GIROUD

M. Joël GUILLEMAIN

## PRESIDENTS DE COMMISSIONS

Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON

Commission des Stupéfiants et des Psychotropes : M. Michel MALLARET

**Membres de droit**

Le Directeur: Monsieur Dominique MARANINCHI  
Monsieur Philippe LECHAT

**DOSSIER : CRIZOTINIB 200mg, 250mg, gélule**

Le représentant de la Ligue contre le cancer