

Commission d'AMM du 19 janvier 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures 13 minutes.

M. VITTECOQ : La séance ne devrait pas être très longue aujourd'hui. M. LECHAT est au CHMP (Committee for Medicinal Products for Human). M. MARANINCHI a dit qu'il allait descendre vers 10 heures. On a notre quorum, c'est ça, ?

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission numéro 512 du 5 janvier 2012**

M. VITTECOQ : On commence par l'approbation du PV.

M. BERGMANN : C'est une question parce que je ne me souviens pas très bien. J'étais étonné (dans le PV page 4) sur le Desernil de voir une décision. Je n'avais pas l'impression qu'on l'avait prise. J'étais resté au fait que l'on donnait un bénéfice / risque défavorable à tous les dérivés de l'Ergot, Seglor... et qu'on s'interrogeait sur la légitimité de laisser une AMM à celui qui, il est vrai, pour les spécialistes, avait une efficacité dans certains cas, mais il est vrai aussi, était le plus dangereux en termes de fibrose. On s'interrogeait sur le risque de transférer des prescriptions des petits médicaments pas dangereux vers un autre médicament très dangereux. J'avais cru comprendre qu'on n'avait pas décidé ; mais peut-être que je me trompe.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, en effet, on n'avait pas décidé. Il y a un sursis à statuer sur le dossier. Il va repasser en commission d'AMM le 2 février. Il y avait eu, en effet, une question sur la possibilité de prévenir la fibrose rétropéritonéale avec l'examen d'échographie. Donc, en effet, on n'a pas statué.

M. BERGMANN : Dans le procès-verbal, il est marqué : « retrait de l'indication algie vasculaire de la face pour l'indication de traitement du fond de la migraine, modification du libellé de l'indication avec modification du RCP, remplacer le troisième paragraphe par le paragraphe suivant ». En lisant cela, je croyais que cette décision avait été entérinée et qu'on pourrait, désormais, traiter de fond la migraine par le Desernil. Comme je l'ai dit la dernière fois, laisser le plus mauvais (parce qu'on enlève les pas trop mauvais, pas trop dangereux), ce n'est pas forcément le bon choix.

M. VITTECOQ : Je me souviens qu'on avait été bloqué sur l'histoire de la fibrose rétropéritonéale et de son caractère réversible ou pas. On avait dit qu'il fallait demander à des experts compétents sur le sujet. On a dit qu'on repoussait cela à une prochaine commission afin d'avoir un avis d'expertise et qu'on statuerait à ce moment-là.

Evaluateur de l'Afssaps : Si ce n'est pas clair dans le procès-verbal, on pourra à nouveau faire apparaître que la décision n'est pas prise. Je pense que ce que vous regardez, c'est par rapport aux propositions de modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui avaient été faites indépendamment de la décision.

M. DOUCET : Deux choses : la première, je souhaiterais que dans le procès-verbal, on rapporte les nouvelles de l'Europe sur les produits. Je souhaiterais qu'à cette occasion, on donne un résumé de la position de la France par rapport à ces produits.

Il y a un certain nombre de produits sur lesquels on a émis des remarques, voire des oppositions. On n'a pas été suivi au niveau de l'Europe. Il serait important que cela figure dans le procès-verbal. Pourquoi ? Parce qu'on a l'impression que le travail que l'on a fait n'a finalement pas servi à grand-chose vu de l'extérieur, que l'Europe est au-dessus de tout. Je crois qu'il est important de rappeler la position de la

France même si on se plie à la majorité. Je ne vois pas pourquoi, dans ce cas-là, on va parler de la décision de l'Europe sur tel ou tel produit.

Je reviens justement à ce sujet-là sur l'Esmya (un antiprogestatif). Je rappelle que le groupe était extrêmement réticent vis-à-vis de ce produit. Là, on a l'impression que tout est passé au niveau de l'Europe et que la France acquiesce.

Donc, c'est une demande que je fais de façon à ce qu'il y ait, au moins, un résumé d'une ligne disant, la France était d'accord, la France n'était pas d'accord. avec les objections.

M. VITTECOQ : Vous avez raison. Si on parle de l'Europe, il faut en parler clairement. De toute façon, il y a les images, il y a les verbatim. La loi qui vient de sortir dit que les avis minoritaires doivent être mentionnés, ce qui revient à ce que vous dites. Sur le fond, si la France est minoritaire, ce qui émane de l'autorité française doit apparaître quelque part dans le document.

M. DOUCET : Y compris dans le procès-verbal parce que tout le monde ne regarde pas forcément le verbatim.

M. VITTECOQ : C'est à voir au niveau de la direction et des aspects juridiques ou européens mais c'est vrai qu'à partir du moment où on en parle, ce sera clair.

M. GARDETTE : Il faut tout de même qu'on regarde sur le plan réglementaire et juridique si on la possibilité de le faire, sachant que la nouvelle loi ne s'applique qu'en France.

M. DOUCET : Ce que je veux dire c'est qu'il n'y a rien de réglementaire et de juridique. On met : « pour information, on rappelle que », cela ne veut pas dire qu'on n'est pas en phase avec l'Europe. Cela ne signifie pas qu'on ne le fera pas. Cela signifie qu'on a émis un avis et qu'on le rappelle.

Le deuxième point : je viens aux nouvelles en ce qui concerne le dossier NP100 prématurés ap-hp. Normalement, on doit avoir une réponse du juridique aujourd'hui parce que je lis dans le procès-verbal qu'il fait partie des dossiers qui ont été approuvés à l'unanimité des membres présents. On avait dit que c'était sous conditions dans la mesure où il s'agit d'un produit de perfusion pour les prématurés. On revoyait la notice dans laquelle on demandait au prématuré, on l'informait, on lui demandait qu'il déclare s'il avait des allergies. Cela a bien été marqué : « le président de la commission demande que cela soit vérifié sur le plan juridique ». Est-ce qu'on a la réponse en quinze jours ? C'est très court. Est-ce qu'on a la réponse du juridique ?

M. GARDETTE : Non, M. DOUCET, je n'ai pas la réponse aujourd'hui. Nous allons relancer le juridique pour qu'on ait une position claire de leur côté.

M. DOUCET : Je demande que l'on marque au procès-verbal que je l'attends pour la prochaine commission.

M. VITTECOQ : À mon avis, le problème du juridique, c'est que cela fera un aller-retour constant et qu'une réponse n'est pas forcément une réponse en huit jours mais il faut la relancer de commission en commission.

M. DOUCET : Ils peuvent tout de même répondre. J'aurais, par la suite, d'autres informations à demander qui seront hors procès-verbal. On va dire qu'il a été approuvé à l'unanimité. Cependant, je pense qu'approuver à l'unanimité une aberration sur le plan du style est quelque chose qui déjuge notre travail.

C'est dommage que M. HEBERT ou M. MARANINCHI ne soient pas là. On a cru comprendre que l'Afssaps était très réactive maintenant.

Un journaliste, quelqu'un de l'extérieur ou un futur ancien expert qui tomberait sur ce texte... On se sentirait ridicule. On est bloqué par le juridique. Depuis que je suis ici, j'ai toujours entendu des blocages par le juridique. Puis, on s'aperçoit qu'un jour, la marmite éclate sur un certain nombre de points.

Donc, je tiens à le dire parce que je ne souhaite pas que nous soyons mêlés à une affaire quelque peu ridicule quand on commencera à regarder les comptes rendus.

M. VITTECOQ : Ce problème de rédaction, la notice est obligatoire. Elle fait partie des annexes de l'AMM au même titre que le RCP, l'étiquetage. Le contenu de la notice, lui, est à revoir.

M. DOUCET : J'ai noté trois choses.

On a reçu l'état des lieux sur la consommation des benzodiazépines en France. Je n'ai pas lu le détail mais j'ai lu uniquement le résumé.

Etat des lieux assez rassurant finalement. Depuis dix ans, on n'en consomme pas plus. On en consomme même un petit peu moins. Je ne sais pas sur quelle méthodologie ils s'appuient. Ne pas citer les problèmes de chute chez les personnes âgées. On dit que la consommation augmente avec l'âge. C'est une petite

phrase un peu anecdotique gratuite. C'est un rapport qui ne sert strictement à rien, d'autant qu'il y a déjà des travaux qui ont été faits, notamment, entre l'Afssaps et l'HAS (Haute Autorité de Santé) il y a quelques années, qui ont bien montré qu'il y avait des problèmes de prescription des benzodiazépines en France, en particulier dans la catégorie des plus de 65 ans. Donc, ce rapport édulcorant ne me semble pas très satisfaisant.

Evaluateur de l'Afssaps : Je pense que les chutes apparaissent dans ce document donc, je vous engage à le lire complètement.

M. DOUCET : Cela devrait apparaître dans le résumé puisque c'est quelque chose de prouvé au point de vue « effets indésirables ». Alors qu'en ce qui concerne la démence, vous mentionnez bien qu'il s'agit de quelque chose qui est en cours.

Autre point aussi, est-ce que je pourrais avoir une réponse en ce qui concerne le problème de la publicité que j'ai rapporté la dernière fois sur le Seresta ? Parce qu'on reçoit des avis, notamment, informations de sécurité sanitaire du 10 janvier, sur des décisions de la commission de publicité du 8 novembre ou du 25 octobre. Qui disait « pendant les travaux, la vente continue » ? C'est une belle phrase. Là aussi, je pense qu'on nous a fait comprendre qu'il fallait qu'on soit beaucoup plus réactif.

D'une manière générale, cette réactivité me semble, actuellement, quelque peu émoussée quand on attend trois mois avant d'avoir les publications d'avis de la publicité. Je me retourne vers Catherine mais je ne veux pas du tout l'agresser vis-à-vis de cela. J'ai signalé le problème de la publicité pour le Seresta il y a quinze jours. Je voudrais savoir ce qui a été mis en œuvre. Est-ce que la commission de publicité a été saisie ? Une décision a-t-elle été prise ? Où en est-on ?

M. VITTECOQ : C'est une question à poser. Je suis d'accord avec ce que vous dites mais la commission de la publicité n'est pas dans notre champ. C'est une question que vous devriez écrire à la direction générale. Le sujet, je ne le connais pas vraiment. Donc, Catherine va essayer de répondre mais Catherine n'est pas chargée de la communication. Elle va être embêtée donc, à mon avis. Si M. MARANINCHI vient tout à l'heure, posez-lui la question.

M. DOUCET : Je l'aurais posée s'il avait été là. Vous la reposerez quand il sera là. Mis à part cela, si la direction générale reçoit beaucoup de mails et d'informations, je pense qu'un mail n'a pas, forcément, le poids. Ils en reçoivent beaucoup. Il m'est arrivé d'en envoyer et de ne pas avoir de réponse.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce que je pourrais répondre c'est qu'en effet, l'information qui avait été donnée par M. DOUCET a été transmise à la direction département de la publicité. Par contre, je n'ai pas la suite.

M. VITTECOQ : Par contre, si M. MARANINCHI vient tout à l'heure et que vous lui posez la question, ce serait intéressant de savoir ce que devient le travail de la commission de publicité en général, au regard de la nouvelle loi parce que si j'ai bien compris, son rôle, ce sera le contrôle a priori et non pas a posteriori. La direction générale doit, à l'heure actuelle, être particulièrement occupée à régler ces problèmes-là.

▪ Médicaments de neurologie psychiatrique, anesthésie, et antalgie

M. GARDETTE : Articaïne, en deux mots, c'est un anesthésique local utilisé en dentisterie. C'est l'association de xylocaïne et d'adrénaline, deux dosages. C'est un dossier en usage médical bien établi, strictement bibliographique, qui reprend exactement les données et le RCP de produits déjà existants.

Nous avons évoqués, il y a quelques commissions, le problème des concentrations d'adrénaline dans les anesthésiques locaux avec un certain nombre de problèmes de sécurité d'emploi et, en particulier, des nécroses cutanées. La grande différence c'est que même si les concentrations d'adrénaline sont des concentrations identiques, ce ne sont pas du tout dans les mêmes volumes. La Xylocaïne adrénaline Aguetant, fait 20 ml. Là, on se retrouve avec des ampoules de 1,8 ml et un usage strictement local ; ce qui nous permet de proposer un avis favorable pour ce produit-là.

M. DOUCET : J'ai eu l'occasion de parler avec des chirurgiens dentistes, récemment, des problèmes liés à la chirurgie dentaire chez les diabétiques, notamment, par rapport aux malades atteints de microangiopathie diabétique, voire macroangiopathie. Eux-mêmes le remarquent lorsqu'ils introduisent l'anesthésique, ils savent qu'ils font face à une personne qui a déjà des complications microvasculaires par rapport à la réaction de la gencive.

Est-ce que vous avez des données sur ce plan-là ? Est-ce qu'il ne faut pas les faire figurer sur le plan des précautions d'emploi ?

Ma deuxième question : on fait apparaître, page 34, l'avis du groupe de travail pharmaceutique qui avait émis une mesure d'instruction en janvier 2011. Est-ce qu'on peut donner un accord pour le produit ?

M. GARDETTE : Il y a effectivement une mesure d'instruction en termes pharmaceutique. Par contre, la partie clinique est satisfaisante. On pourrait parfaitement donner un avis favorable sur la partie clinique en gardant la mesure d'instruction en pharmaceutique. Au laboratoire ensuite de répondre aux mesures d'instructions pharmaceutiques pour pouvoir bénéficier de l'AMM.

En ce qui concerne le problème du terrain diabétique, je reprends les précautions d'emploi. Le diabète n'y est pas. C'est page 17 : « l'utilisation de ce produit nécessite impérativement, au préalable, un interrogatoire destiné à connaître le terrain, les thérapeutiques en cours et les antécédents du patient ». On devrait pouvoir, au cours de cet interrogatoire obligatoire, repérer les patients diabétiques qui ont ce type de problématique.

M. BERGMANN : Pour un dentiste qui a l'habitude d'utiliser la Xylocaïne adrénalinée, c'est la même concentration (1/100 000, 1/200 000). Quelle est l'équivalence entre l'Articaïne 40mg par ml et la Xylocaïne ? Ce sont des dentistes donc, ils reçoivent la Xylocaïne adrénalinée puis, un jour, ils achètent de l'Articaïne. Est-ce la même chose ?

M. GARDETTE : Personnellement, je n'ai pas la réponse en termes d'équivalence thérapeutique entre Articaïne et Xylocaïne. Si vous avez des données complémentaires dans ce domaine-là, je suis tout à fait intéressé.

M. BERGMANN : Le problème c'est qu'à chaque fois qu'il y a eu des changements d'ampoules avec la Xylocaïne, cela a toujours entraîné des erreurs. Est-ce qu'il n'y a pas de problème pour une utilisation courante des chirurgiens dentistes, qui ne vont pas se ruer vers les équivalences pharmacologiques, à avoir, un jour, un lot de Xylocaïne et le jour suivant, un lot d'Articaïne ?

M. TRINH-DUC : Les dentistes ne peuvent pas avoir de la Xylocaïne adrénalinée car les dentistes utilisent des flacons d'au moins 10 cm³. Ce sont des ampoules qui sont toutes prêtes, dans lesquelles il y a 1 cm³ uniquement, qui sont conditionnées pour des seringues spécifiques que sont celles qu'utilisent les dentistes. Donc, ces ampoules spécifiques pour l'odontologie existent en deux, trois marques dont celle qui est présentée là et qui sont prêtes à l'emploi. Il ne peut pas y avoir d'erreurs. Ce sont uniquement des ampoules spécifiques pour l'odontologie. Donc, il n'y a pas de Xylocaïne adrénalinée dans ces ampoules-là.

M. REVEILLAUD : On reçoit souvent des appels des stomatologues et des dentistes lors des anesthésies. Ils nous demandent si, effectivement, ils peuvent autoriser l'injection d'adrénaline ou non pour leurs patients. Pour les patients qui sont cardiaques, on a une réponse déjà préparée. Quand on voit en 4.8 l'apparition de nécroses locales, cela me fait penser à toutes ces nécroses induites par les biphosphonates.

Les dentistes et stomatologues sont de plus en plus rôdés à ce type de prudence. Est-ce qu'il y a un lien possible entre ces injections et ces risques de nécrose locale et induire, peut-être, une nécrose mandibulaire ? Il y a une potentialisation chez les gens qui sont sous biphosphonate. On a vu une recrudescence ou non ? Parce que le mot nécrose apparaissant là-dessus, il faut rester prudent. Est-ce que cela peut induire plus loin quelque chose ?

M. BERGMANN : Ce que je sais de la physiopathologie de ces deux nécroses, c'est que dans un cas, c'est la nécrose osseuse liée à la microvascularisation de l'os et sa modification induite par les biphosphonates. Là, ce sont des nécroses dans la zone sous-cutanée où l'adrénaline a fait de l'effet vasoconstricteur. Mais la vascularisation de l'os mandibulaire ne passe pas par là. Elle passe par les branches de la carotide externe.

Par exemple, les nécroses mandibulaires des biphosphonates n'ont pas été rattachées à un terrain vasculaire. C'est plutôt lié à un problème de microtraumatismes locaux, d'ischémies induites par des chirurgies.

M. VITTECOQ : On a dans le Vidal une Xylocaïne adrénaline qui est à 1% 10 mg par ml ou 2% 20 mg par ml. Là, on a 40 mg donc, deux fois plus.

M. BERGMANN : Est-ce que c'est équivalent ? Est-ce que 2 mg d'Articaïne est égal à 1 mg de Xylocaïne ? C'est la question.

M. VITTECOQ : Il faut poser la question pour savoir la différence que cela représente par rapport à l'usage en France. Il est marqué pour la Xylocaïne adrénaline que ça doit être fait par les médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésies loco-régionales.

On peut peut-être éclaircir. S'il n'y a pas d'autres commentaires, on peut considérer que c'est approuvé.

M. DIQUET : Il est bien décrit dans le document qu'il faut l'injecter en une minute. Il est écrit : « il ne faut pas injecter plus vite qu'1 ml par minute ». Comme l'ampoule fait 1 ml, il serait peut-être plus rationnel d'écrire, dans l'utilisation, « il faut l'injecter en une minute ».

M. GARDETTE : L'ampoule fait 1,8 ml.

M. TRINH-DUC : Je ne comprends pas votre inquiétude parce que les aiguilles pour les dentistes ce sont des aiguilles ultra fines. Quand vous piquez dans la gencive, vous ne pouvez pas pousser très rapidement parce que la gencive, c'est quelque chose qui est relativement résistant. Donc, naturellement, on est contrôlé par la résistance opposée par la gencive.

Ensuite, je répète que ce sont des cartouches. Ces cartouches sont spécifiques et les dentistes n'utilisent jamais de Xylocaïne puisque leur matériel n'est pas adapté. Ils ne vont pas prendre cette seringue avec cette aiguille ultra fine. Vous ne ponctionnez pas dedans. Je ne vois pas où est le risque.

Evaluateur de l'Afssaps : Apomorphine, c'est l'alignement du RCP français par rapport au RCP européen.

Sur Donépézil. C'est la même chose : actualisation du RCP pour un générique.

Sur Dysport, c'est la finalisation d'une demande d'extension d'indication à la spasticité chez l'enfant, infirme moteur cérébral. Je ne sais pas si vous avez des questions.

M. DOUCET : Pour le donépézil, il s'agit d'un générique, c'est bien ça ? Il y a des choses qui me semblent inadaptées.

Premièrement, rappeler page 46 que l'efficacité du traitement par donépézil a été étudiée lors de quatre essais cliniques contrôlés. d'une durée de six mois et deux essais d'une durée d'un an. Je suis surpris que les laboratoires ne disposent pas, maintenant, d'essais à plus long terme. Ce qui sous-entend qu'on donne l'accord à un générique alors qu'on n'a pas plus de renseignements que lorsque le produit est sorti. Cela me surprend dans la mesure où on sait bien que les anticholinesthésiques ont une action extrêmement limitée à la fois en intensité et dans le temps. Il est un peu curieux qu'on continue et que l'industrie pharmaceutique ne fournisse pas de renseignements plus précis.

Deuxièmement, c'est page 44 : « mortalité au cours des études menées dans la démence vasculaire ». On est bien d'accord, c'est un produit dont l'indication est la démence d'Alzheimer. Il n'y a pas d'indication dans la démence vasculaire. Je comprends que les études de mortalité soient intéressantes, par rapport au placebo, pour vérifier s'il y avait une surmortalité. Derrière cela, on sous-entend quelque part, dans ce RCP (de même pour les RCP d'autres spécialités à base de donépézil), qu'on peut l'utiliser dans la démence vasculaire.

Or, il y a un mésusage important lié, en partie, au fait qu'il est difficile de distinguer une démence vasculaire d'une démence d'Alzheimer. Éventuellement, il y a des démences mixtes, mais il y a aussi un mésusage pour pouvoir donner quelque chose à un patient qui souffre, malheureusement, d'une démence vasculaire.

Ce paragraphe me semble inapproprié car à lecture rapide, il fait apparaître que, finalement, en démence vasculaire, on peut l'utiliser. Si on tombe là-dessus avant de regarder les indications, finalement, il n'y a pas de problème particulier. Pour un non-habitué du Vidal ou un non-expert, cela autorise la possibilité de mésusage.

Evaluateur de l'Afssaps : Je peux répondre simplement que ce médicament est indiqué dans la maladie d'Alzheimer.

M. DOUCET : On va prendre un autre exemple, celui d'un antihypertenseur qui aurait été testé dans l'ulcère gastroduodénal. Je prends un exemple complètement aberrant. Est-ce qu'on aurait le droit, dans le cadre d'un RCP d'un antihypertenseur, de parler d'études qui ont été faites dans d'autres domaines ? Vous allez me dire : démence vasculaire, démence d'Alzheimer ; on est quand même dans le neurologique. C'est un paragraphe qui me semble bien important, qui fait quand même une vingtaine de lignes. Je comprends l'utilité sur la mortalité mais ce qui me gêne, c'est que l'on voit, d'emblée dans le titre : « mortalité au cours des études menées dans la démence vasculaire ». Quand j'ai lu le texte, je me suis dit : "tiens, il y a du nouveau. Il y a certainement une nouvelle indication dans la démence vasculaire". J'ai alors regardé l'indication qui ne le confirmait pas.

Evaluateur de l'Afssaps : Dans la mesure où, en effet, il y a eu des études réalisées dans la démence vasculaire, on reporte dans le RCP des problèmes d'effets indésirables et éventuellement de décès plus importants. Je pense que c'est, au contraire, important de mettre ce type d'information dans le RCP. Après, que M. DOUCET considère que, dans la mesure où on parle de mortalité dans des études menées dans la démence vasculaire... Cela veut dire qu'il y a une indication dans la démence vasculaire. Je pense que ce n'est pas du tout le message que je comprends de ces éléments.

M. DOUCET : Si on mettait à la place : « données recueillies sur la mortalité au cours d'étude » ; je ne sais pas, quelque chose comme ça.

M. VITTECOQ : Sur la mortalité au cours des études, c'est ce qui est marqué. « Mortalité au cours des études menées ».

M. DOUCET : On sous-entend à chaque fois que, finalement, ce produit...

M. DETILLEUX : Je trouve que cette information, elle est judicieuse et opportune même s'il n'y a pas d'indication dedans. Pourquoi ? Parce que dans la vraie vie, le risque de confusion existe. Il est parfaitement compréhensible et excusable. On n'est pas du tout dans le cas de l'essai thérapeutique contrôlé avec des critères très différents. Puisque ces données existent et qu'elles peuvent inquiéter, il est normal de les mentionner. Ceci étant, il y a quand même un tout petit problème de formulation ; quand on tombe à pieds joints là-dessus, on peut penser, effectivement, qu'il y a une indication. Mais c'est l'affaire d'une phrase de mise en garde ou de rappel que ce n'est pas une indication. Des erreurs sont possibles et très fréquentes. Cette information est importante.

M. ROUVEIX : Je trouve aussi que l'information est très importante mais il n'est peut-être pas nécessaire de la formuler sous cet aspect-là. Le dernier paragraphe nous montre que ces problèmes ont été aussi observés lors de la maladie d'Alzheimer ; il y a le dernier paragraphe dans des études menées par le chlorhydrate dans la maladie d'Alzheimer, d'une part. Je ne vois pas pourquoi on fait mention de la démence vasculaire. Ces problèmes ont été observés aussi dans les études menées dans la maladie d'Alzheimer. Je pense qu'effectivement, là, il y a une petite ambiguïté.

M. VITTECOQ : On peut peut-être revoir le chapeau pour le pondérer un peu et rappeler que l'indication est, effectivement, cela mais que...

M. ROUVEIX : Au cours des études menées dans des essais cliniques.

Evaluateur de l'Afssaps : Je rappelle à la commission d'AMM que ce produit est donc un générique et que le princeps Aricept correspond à une procédure européenne.

M. DOUCET : Je continue même si cela ne servira à rien. Je m'interroge en ce qui concerne les mises en garde spéciales et précautions d'emploi. Il me semblait que les antécédents cardiovasculaires notamment de troubles de conduction... Ce que l'on fait en pratique, c'est qu'on n'utilise pas ce produit chez un patient qui a des troubles de conduction cardiaque. Éventuellement, il y a aussi des problèmes d'hypertrophie prostatique. C'est dans la mesure où il peut y avoir des accidents.

Dans tous les cas, pour les troubles cardiovasculaires, on en observe. Je pensais que c'était un stade de... Oui mais précautions particulières et précautions d'emploi signifient : « faites attention ». Cela ne veut rien dire en pratique. Je pensais qu'on en était au domaine d'indications « déconseillées ». A priori, je m'interroge : est-ce qu'il y a des données de pharmacovigilance ? Est-ce qu'on pourrait obtenir des données de pharmacovigilance sur ce plan-là ?

M. VITTECOQ : Comme l'a rappelé Catherine, de toute façon, là, c'est effectivement un générique donc le RCP est celui du princeps. La question que vous posez est, de façon générale pour cette classe-là, des aspects de pharmacovigilance qui sont posés.

M. DOUCET : C'est un problème qui se pose en clinique quotidienne ; c'est-à-dire que lorsqu'on a un patient qui a un trouble de conduction et qu'il a ce produit, normalement, quand on connaît un minimum le produit, on l'arrête. Cela repose pour une fois... Peut-être, que le prescripteur est plus prudent que le RCP. Cela mériterait peut-être d'avoir un retour d'informations au niveau de la pharmacovigilance.

M. GARDETTE : On peut demander à la pharmacovigilance.

M. DOUCET : C'est ce que je propose.

M. VITTECOQ : D'accord. D'autres commentaires ?

Vous en avez d'autres encore, non ? Vous avez encore d'autres produits ?

Evaluateur de l'Afssaps : Alors ensuite, il y a ART 44, un projet de rejet sur le plan clinique et pharmaceutique. Je ne sais pas s'il y a des questions sur ce sujet.

Ce produit est en réévaluation du bénéfice / risque, par ailleurs, l'ART 50.

M. GIROUD : Il faudrait en fait reprendre l'ensemble des génériques. Il doit y avoir, je ne sais pas, cinq ou six génériques. Non, il n'y a qu'un générique. La France est pratiquement un des seuls pays européens développés qui a ce genre de produit. En plus, c'est évidemment un produit qui a été créé par les laboratoires français.

Evaluateur de l'Afssaps : Là, je précise à la commission que, pour l'instant, c'est un refus d'AMM. On a donc lancé une réévaluation du bénéfice / risque sur ce produit en termes de bénéfice et de risque.

M. VITTECOQ : On a lancé une réévaluation bénéfice / risque de tous les ART et que, bien entendu, celui-là est bloqué.

Evaluateur de l'Afssaps : En fait, il y a un nouveau dosage pour une demande de nouvelle AMM. De toute façon, elle est bloquée sur l'ART 50. Il y a une réévaluation du bénéfice / risque qui est en cours.

M. VITTECOQ : D'accord.

M. BIOUR : C'est quand même un boulet qu'on traîne depuis quinze ans ou vingt ans. Donc, il faut arrêter. C'est un produit qui est...

M. VITTECOQ : M. BIOUR, c'est un caillou qu'on a dans la chaussure : dans une commission antérieure, on avait fait une réévaluation bénéfice / risque – si je ne me trompe pas –, malheureusement, on avait dit : « après tout dans l'arthrose c'était bien difficile. et on l'avait gardé ». C'est pour cela qu'on a décidé de la relancer à nouveau.

M. BIOUR : C'est un médicament qui a un lourd passé. On est très proche d'un médicament qu'on a connu il n'y a pas très longtemps et c'est à peu près le même principe. Donc, je crois qu'il faut peut-être s'activer un peu plus.

M. ROUVEIX : Oui. Pour ce dossier ART, j'en avais conclu que l'agence demandait une nouvelle étude clinique. Mais, pour moi, la réponse était déjà donnée dans le dossier. Le seul intérêt qu'on peut donner à ces produits (à cet ART) est une diminution de l'utilisation des Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS). Or là, on a la réponse qu'avec cette formulation-là, les AINS sont plus consommés qu'avec l'autre formulation. Franchement, demander une étude clinique de toute façon n'apportera aucune information supplémentaire. Je pense que là c'est un projet de rejet. On demande une étude clinique. Il n'y a pas besoin d'aller plus loin puisque c'est un projet de rejet, non ?

M. VITTECOQ : C'est un projet de rejet. On est dans la première étape de ce projet.

M. ROUVEIX : Oui, mais alors il ne faut pas leur demander de réaliser une étude clinique. C'est sans intérêt.

M. VITTECOQ : On peut supprimer cette phrase-là si on veut ; on n'a pas besoin d'en suggérer. Oui, bien sûr, pour nous, c'est un projet de rejet.

M. ROUVEIX : D'accord. Mais je dis que c'est inutile de leur demander une étude clinique.

M. BERGMANN : Pourquoi n'est-ce pas un rejet ?

M. VITTECOQ : Parce qu'un rejet commence par un projet de rejet qui amène la firme à répondre qu'elle a reçu le courrier et ensuite, c'est finalisé par un rejet.

M. DETILLEUX : Oui mais il y a le recours gracieux possible.

Mais si d'aventure, elle est réalisée cette étude clinique, on prendrait cela pour un tour.

M. VITTECOQ : Je suis assez d'accord avec ce que tu dis. Mais il ne vaut mieux pas leur tendre une perche. Ce n'est peut-être pas la peine de marquer qu'on attend une autre étude. S'ils ont envie d'en faire une, c'est leur problème. On n'a pas à leur recommander.

M. GIROUD : D'autre part, il est quand même à noter que la Haute Autorité de Santé (HAS) avait donné un avis déjà défavorable en 2005, ensuite, en 2008 sur ce genre de produit. Je comprends mal étant donné qu'on doit utiliser uniquement des médicaments qui ont une certaine efficacité et que l'agence a été plus ou moins attaquée en disant qu'elle était excessivement tolérante à l'égard des médicaments sans efficacité thérapeutique réelle. Je pense qu'il faudrait quand même qu'on fasse un peu plus attention.

M. VITTECOQ : Je pense qu'on n'insiste pas trop parce qu'on est sur un dossier qui est un peu embêtant. On l'a compris. Donc si vous considérez que le problème de ART justifie de limiter son utilisation. Pour l'instant, on est dans une procédure de bénéfice / risque qui a été lancée vers les industriels. Je ne sais pas le calendrier exact. Catherine, quand est-ce que ça doit revenir ? Si vraiment on dit qu'il faut prendre des mesures urgentes, on va le dire au directeur général à ce moment-là. Mais je crois que cela peut peut-être attendre la procédure qui, normalement, doit être finalisée.

M. GARDETTE : En termes de timing, les réponses de la firme sont attendues pour le mois de février. Donc, le dossier va être soumis à la commission, très rapidement, derrière.

M. GIROUD : C'est la prochaine commission qui fera le travail.

M. VITTECOQ : Vous voulez vraiment qu'on continue beaucoup sur ART 50 ou pas ? Je ne suis pas sûr que ce soit très utile.

M. DIQUET : Juste suggérer d'enlever le mot « une étude est requise ».

M. VITTECOQ : Je suis complètement d'accord. Catherines, je pense que c'est mieux de ne pas dire que l'agence demande une étude. Si l'industriel veut faire une étude – il la fait – mais ne lui conseillons pas de faire une étude.

Evaluateur de l'Afssaps : Vous pouvez préciser à quelle page vous voyez cela ?

M. DIQUET : Page 67, en bas... Avant-dernière ligne.

M. BERGMANN : Je ne suis pas sûr que le silence soit la bonne solution. Ces produits ont été réévalués il y a deux ou trois ans par le groupe rhumatologie, contre l'avis du groupe gastrologie parce que le problème de l'ART 50 est essentiellement digestif ; on considérait qu'il fallait le garder parce qu'il y avait une étude qui montrait qu'il y avait une efficacité sur l'évolution radiologique de l'arthrose.

Ce sont des boulets qu'on traîne et pour lesquels, particulièrement depuis dix ans, je demande le retrait. Le silence nous a coûté cher dans des précédentes aventures. Aujourd'hui, si on dit : finalement - comme c'est un médicament qui n'est pas dosable ou pas absorbable - que vous en donnez un peu moins (ce qui donne un peu moins de diarrhée), c'est un peu mieux. Mais ça donne à peu près la même chose dans le sang. C'est d'ailleurs assez magique comme produit ; on en donne moins, il en passe plus, cela fait moins de choses dans l'estomac mais cela fait aussi bien dans l'os. Enfin, c'est vraiment magique ; qu'on soit clair, l'absence de bioéquivalence entre deux produits impose une étude clinique. D'ailleurs, il peut difficilement y avoir bioéquivalence avec deux dosages différents de produits absorbés différemment dont la loi impose la mise sur le marché basée sur une étude clinique.

Donc, c'est comme ça. S'ils veulent commercialiser l'ART 44... On pourrait, d'ailleurs, demander si l'ART 47 ne serait pas un meilleur choix. Enfin, s'ils veulent le 44 à la place du 50...

M. VITTECOQ : On dit non au 44.

M. BERGMANN : Mais s'il y a une étude qui montre que le 44 est aussi bien que le 50 ; que le 50 on l'a revalidé, revalidé et revalidé. On n'est pas dans une situation très confortable.

M. VITTECOQ : Isabelle, vous êtes arrivée au bon moment. Vous allez pouvoir exprimer votre souffrance sur ce dossier. Je vais juste – je ne pense pas avoir l'Alzheimer – me souvenir que M. BERGMANN (vice-président de la commission) avait lancé une alerte (il y a combien de temps ? Cinq ans ? Cinq ans à peu près ?) pour dire effectivement tout ce que vous venez de dire sur l'ART 50. Donc, on a dit : « on va y aller, on va faire une réévaluation bénéfique / risque ». C'est ce que nous avons fait... Non ?

M. BERGMANN : Pas très efficace, cinq ans plus tard.

M. VITTECOQ : Bien sûr. Ça était vu par le groupe rhumatologie qui... Il y avait quatre produits : il y en a deux qu'on en a supprimé et puis deux... On aurait dû garder Chondrosulf et...

Le groupe rhumatologie les a vus et malgré tout : la consommation d'AINS., les reports de prescription... Finalement, on a dit : « on le garde ». C'est tout. Donc, aujourd'hui, il y a quelques mois et surtout au moment de l'arrivée d'ART 44. on a dit : « on va relancer la réévaluation bénéfique / risque de tout cela » qui est partie vers les industriels et qui doit être finalisée vers le mois de février. J'espère que la commission - si c'est encore nous à ce moment-là, on verra ce qu'on décide - devrait très logiquement dire qu'on ne le garde pas.

Je me suis trompé ou pas ? Je me souviens que ça avait été un énorme boulot. Cela avait été une très grosse douleur pour les évaluateurs internes. C'était parti de la commission d'AMM qui avait dit : il faudrait réévaluer le bénéfice /risque. Ils se sont payés tout le boulot. Nous on a dit : finalement, on le garde.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui. Cette réévaluation, on l'avait faite en effet à la demande de M. BERGMANN, en 2007. Cela avait été un travail énorme de 18 mois de travail vraiment intense. On avait souhaité à ce moment-là qu'au moins, en ce qui concerne ART 50, il y ait une volonté forte de la commission d'AMM pour le retrait du produit. Nous n'avions pas été suivis. Le groupe rhumatologie n'a pas été suivi dans sa demande. Donc, la commission d'AMM a refusé. Ce n'est pas le groupe rhumatologie qui a tergiversé en disant : il y aura des reports sur la consommation d'AINS et la commission d'AMM. Depuis ce moment-là, nous prenons régulièrement des demandes ART 44 mais il y a trois ans c'était ART 40.

Je voudrais aussi dire que cette demande n'intervient pas par hasard. Maintenant, les produits sont génériqués depuis un an. La firme est tellement procédurière qu'elle a quand même dépêché les huissiers qui sont venus ici à l'agence pour voir si les dossiers génériques étaient évalués correctement. Toute cette situation est très compliquée à gérer. En fait, le laboratoire princeps pense que ce produit ne peut pas être génériqué en raison d'impureté. Il y a toujours ce problème d'impureté récurrent qui revient dont je ne sais s'il est inventé par le laboratoire ou s'il a vraiment une réalité. En tout cas, il y a ce problème-là. Donc,

comme vous avez vu là pour le dossier ART 44, de toute façon, c'est un projet de rejet. Vraiment, pour tout un tas de raisons, on ne peut pas l'accepter. En effet, la réévaluation d'ART 50 est imminente. La firme a demandé quand même un délai supplémentaire que je lui ai accordé puisque de toute façon...

M. VITTECOQ : De combien ? Parce que M. GARDETTE nous disait que c'était prévu pour février normalement.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui c'est cela mais au départ c'était prévu pour janvier. Etant donné qu'on a beaucoup d'autres choses à faire, un mois supplémentaire, ce n'était pas tellement gênant. Je pense que quand on réévaluera l'ART 50, du coup, on va devoir réévaluer pas mal de choses aussi ; on va devoir se reprocher sur les génériques, sur...

M. BERGMANN : Je n'avais pas fini ma phrase. Ma demande est très simple. Si jamais on parle d'étude - je pense qu'il faut parler d'étude tant qu'il n'y a pas de bioéquivalence du problème d'étude clinique - la chose la plus importante, à mon avis, est de demander une étude trois bras.

M. VITTECOQ : Non mais on ne va pas demander.

M. BERGMANN : C'est ce qui est écrit page 67.

Evaluateur de l'Afssaps : Trois bras, c'est une non-infériorité ?

M. BERGMANN : C'est une non-infériorité avec la référence et une supériorité avec le placebo. Un bras placebo, c'est capital dans la demande. C'est écrit page 67 et ce n'est pas écrit page 64 et comme on a...

Evaluateur de l'Afssaps : C'est une erreur de copier-coller.

M. BERGMANN : Non. Je veux dire il y a plusieurs versions : il y a les conclusions du groupe ; après, il y a la synthèse et le résumé. Mais il n'y a, à aucun moment - c'est normal d'ailleurs - la lettre qu'on va adresser à la firme. Ma recommandation, c'est que si on parle d'étude... Je ne suis pas certain comme vous, M. VITTECOQ qu'il ne fallait pas en parler car nous sommes avec Negma (un laboratoire extrêmement procédurier) qui va se servir de cette lettre pour dire : on a répondu à toutes les demandes. Donc ils diront : vous ne pouvez plus nous dire non ; on a répondu à ce que vous demandiez. Je pense que si jamais - c'est à vous de voir - vous parlez d'étude, il est capital de demander une étude trois bras avec un contrôle placebo interne.

M. VITTECOQ : C'est très intéressant ce que vous dites là parce que dans la réflexion sur l'expertise, cela montre les limites de l'exercice. Nous répondons à une question précise pour ce dossier là et on répondra « oui » ou « non » pour ART 50 quand il viendra. On n'a pas à donner le mode d'emploi. C'est à la direction générale d'apprécier au regard des histoires juridiques très compliquées sur les procédures (celle-là elle n'est pas trop... qu'est-ce qu'il faut faire ? etc. bénéfique / risque) et de prendre l'initiative. C'est clair qu'en tout cas, on peut dire que pour qu'un dossier soit évaluable, il faudrait qu'il y ait ça. Faut-il le mentionner dedans ? C'est une affaire de spécialistes.

M. BERGMANN : M. VITTECOQ, je ne suis pas d'accord avec vous. Pour ce qui est de dire comment il faut faire une étude, nous sommes meilleurs que la direction générale ; très nettement meilleurs. Eux, ils savent la loi mais ils ne savent pas la méthodologie. Donc, si on veut savoir comment évaluer un produit, il ne faut surtout pas demander à la direction générale.

Evaluateur de l'Afssaps : M. BERGMANN, juste... vous avez regardé... enfin, sur la dernière page dans le « au total » j'ai mis... Est-ce que ça vous convient ? Une étude de non-infériorité clinique à trois bras comparant ART 44 au produit de référence et au placebo.

M. BERGMANN : Cela me va très bien. Page 64 : « une étude clinique d'efficacité et de sécurité dans le bras trois », c'est pour cela que je voulais être sûr que cette notion de trois bras soit bien acquise.

Evaluateur de l'Afssaps : En fait, les trois bras, c'est acquis. En fait, ce qui figurera dans la lettre est la synthèse. C'est ce qui est écrit puisqu'on n'en voit pas du tout avec le...

M. VITTECOQ : M. ROUVEIX qui a une vision des aspects juridiques.

M. ROUVEIX : Je sais que l'exercice de l'évaluation de ce dossier est difficile mais là, je trouve qu'on est vraiment dans le comble de l'hypocrisie. On demande une étude dont on sait qu'elle n'apportera rien... Alors moi, je réaffirme qu'il ne faut pas la demander. La firme fera ce qu'elle voudra, on n'a pas à lui dire : «vous devez faire ceci, cela ». M. BERGMANN, là, je ne peux pas vous suivre. Vous qui êtes un puriste, vous savez que, de toute façon et très souvent dans d'autres dossiers, vous nous dites on ne va pas demander à une firme une étude clinique dont on sait que ça n'apportera rien. Alors là, franchement...

M. BOUR : Il y a un problème énorme de durée d'exposition aussi avec ce produit ; ce sont des prises au long cours. Vous faites un essai sur trois mois ça va donner quoi ? Vous n'aurez aucune expérience concernant le risque.

M. DETILLEUX : L'AMM a été donnée sur une étude à quatre mois.

M. BOUR : Sur des produits qui sont pris comme cela, il faut demander des études sur un an.

M. VITTECOQ : Garder de quoi quand même avoir des arguments quand au dossier bénéfique / risque. Ne faisons pas le débat tout de suite. Pour l'instant on est sur ART 44 qu'on ne veut pas. C'est tout.

M. MASSON : La synthèse qui a été faite et qui est présentée dans le dossier - je trouve - est parfaite. Elle inclut notamment cette étude qui est demandée. Je crois qu'il faut la demander parce que, depuis une vingtaine d'années, on se demande si ce produit est efficace ou pas. Là, dans le cas précis, cela donnera des réponses et en demandant une étude en effet pas seulement sur quatre mais sur six mois, un an, avec un recul d'un an. Mais il faut impérativement laisser les termes qui ont été mis dans le dossier tel qu'ils sont écrits actuellement.

M. VITTECOQ : Je crois me souvenir à peu près, on n'était pas filmé à l'époque mais c'étaient les termes des débats qui nous ont fait garder ART 50 il y a quelques années. Donc, ne refaisons pas les mêmes...

M. GIROUD : Ce qu'on pourrait peut-être proposer en fait c'est qu'ART 50 demande une autorisation de mise sur le marché pour un laxatif irritant ; ART 50, c'est de la Diacéréine et c'est un anthraquinonique. A partir de là, je trouve que ces discussions sur le fait qu'on a des médicaments de l'arthrose, il n'y a pratiquement qu'en France où on trouve des médicaments de l'arthrose. C'est donc une grande découverte au niveau de la santé pour les français.

M. VITTECOQ : On aura un débat riche pour la suite.

M. DETILLEUX : Concernant un autre aspect de ce dossier ; on l'appelle avec beaucoup de pudeur et de sens de l'euphémisme (page 63, deuxième alinéa) : « les déviations aux règles de bonnes pratiques cliniques ». Ces déviations aux règles de bonnes pratiques cliniques sont donc faites d'une fraude massive organisée, délibérée, qui relève manifestement du droit commun.

Il y a quelques années quand des affaires de ce genre étaient dévoilées par des inspections, il y avait, premièrement, une plainte de l'Afssaps ; deuxièmement, la saisine du conseil de l'Ordre (qui travaillait en bonne intelligence d'ailleurs avec l'Afssaps) pour gérer ce type d'affaire. La question est la suivante : est-ce que ça a été le cas ici ? C'est un exemple grave de fraude délibérée. Il n'y a pas eu beaucoup d'affaires de ce genre à ma connaissance.

Evaluateur de l'Afssaps : En fait, pour ce qui est de l'inspection, le problème ne vient pas, pour le coup, du laboratoire. Il a été signalé par le laboratoire. Ce sont deux médecins des centres investigateurs qui ont triché et qui, eux, sont en cours de procédure pénale ou autre (enfin en cours de procédure de justice). C'est le laboratoire lui-même qui a averti l'Afssaps de ce problème de mauvaise conduite.

M. DETILLEUX : Je n'ai pas dit qu'il fallait poursuivre le laboratoire. Je dis que l'Afssaps - garante de beaucoup d'aspects du déroulement des études - ne doit pas se défaire uniquement sur les laboratoires. Il y a des poursuites à engager et il y a des signalements à faire à l'Ordre.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui. C'est ce qui est fait. Enfin l'Afssaps, là, ne se défait pas. Ils sont sur le dossier, ils y travaillent. Il n'y a pas de représentants de l'inspection aujourd'hui mais enfin il y a une procédure contradictoire. Le dossier est suivi par l'inspection, de toute façon, très étroitement. Ils ne se sont pas contentés d'inspecter les deux centres signalés par le laboratoire. Ils ont fait une procédure plus large. Il y a des procédures judiciaires en cours. C'est tout ce que je peux dire.

M. VITTECOQ : David - qui est le gardien du temple - me dit : qu'est-ce qu'on fait vis-à-vis de l'étude, on la garde ou on ne la garde pas ? Je pense qu'on pourrait mettre tout le monde d'accord en disant qu'une étude à trois bras aurait dû être faite. D'ailleurs, c'est une règle pour tout ce qui est foireux, non efficace. On a compris c'est une étude à trois bras versus... C'est une règle d'ailleurs de l'évaluation.

M. RICHE : Il faut mettre une notion de durée.

M. VITTECOQ : Si on met « aurait dû », tout le monde est content.

M. RICHE : Il faut préciser une étude à trois bras d'un minimum de...

M. VITTECOQ : De cinq ans.

C'est ce qu'on appelle la culture du consensus.

Evaluateur de l'Afssaps : Du coup, on leur demande... On peut mettre cela. Donc, c'est un projet de rejet mais est-ce qu'on leur demande des choses complémentaires ou ça s'arrête là ? C'est projet de rejet parce qu'une étude de non-infériorité clinique à trois bras aurait dû être faite.

M. VITTECOQ : On a dit : elle aurait dû être faite, on ne la demande pas. C'est tout pour nous ça s'arrête là. S'ils ont envie de la faire, ils la font.

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

M. DETILLEUX : Non mais il faut mettre la notion à long terme.

M. VITTECOQ : Le sujet est clos. Tout le monde est d'accord ?

M. DETILLEUX : Il faut rajouter à long terme si l'on veut...

M. VITTECOQ : A long terme.

Evaluateur de l'Afssaps : Méthotrexate, il n'y a rien de particulier en fait. Ce sont des nouvelles demandes pour des dossiers méthotrexate injectables dans des indications rhumatologiques et dermatologiques. Il n'y a pas grand-chose à dire si ce n'est que c'est un rejet pour la forme 30 mg. La posologie ne correspond pas à celle préconisée dans l'AMM qui est au maximum 25 mg par semaine. C'était pour le problème pharmaceutique. Puis, au plan clinique, pour les autres dosages, le laboratoire nous a fourni un RCP très farfelu avec de nombreux ajouts dont on ne sait d'où ils sortent et absolument pas justifiés. Donc, on leur a demandé de s'aligner sur les RCP européens les plus récemment approuvés.

Par contre, on va se pencher – je pense – sérieusement sur le problème des méthotrexates. On ne sait pas pourquoi ces dossiers sont très mal présentés : il y a des gros problèmes, des mélanges entre les indications cancérologiques, dermatologiques, rhumatologiques et pédiatriques. Tout est mélangé pour, finalement, un seul dosage. Parfois, on a par exemple des dosages à 500 mg qu'on ne voit que dans les indications cancer. Ils viennent avec des indications rhumatologiques ; cela ne dépasse pas 25 mg.

Enfin, que ce soit une procédure nationale, décentralisée ou en reconnaissance mutuelle, on a beaucoup de soucis avec les méthotrexates. Donc, on va essayer de faire un point avec le pharmaceutique là-dessus pour savoir ce qu'il est légitime d'accepter ou pas ; quitte à demander peut-être des RCP différents, en fonction des indications, de faire des RCP différents pour la cancérologie, de ne pas les mélanger avec la rhumatologie, dermatologie. Tout ce qui concerne les précautions d'emploi est quand même très différent ; ce n'est pas la même prise en charge, un patient cancéreux, un patient de dermatologie.

M. VITTECOQ : Il n'y a pas d'harmonisation européenne là-dessus ? Comment cela se passe dans les autres pays ?

Evaluateur de l'Afssaps : Il n'y a pas vraiment... Non il n'y a pas d'harmonisation européenne. C'est un gros bazar pour les méthotrexates.

M. VITTECOQ : Je pense qu'effectivement, ce serait bien de revoir la globalité des choses. Ce n'est quand même pas un médicament qui est banal, le méthotrexate.

Evaluateur de l'Afssaps : Donc c'est prévu. On va se pencher là-dessus parce qu'on a de plus en plus de problèmes à chaque dossier.

M. VITTECOQ : C'est tout ? Merci beaucoup.

▪ Médicaments de cardiologie et thrombose

M. VITTECOQ : Alpress.

M. LIEVRE : C'est juste une révision de la notice, une mesure d'instructions car en ce qui concerne la rubrique 1, on parle de médicament destiné aux adultes et aux enfants de plus de douze ans et il n'y a pas de justification d'utilisation entre douze et dix-huit. Par ailleurs, on a demandé le maintien d'un chapitre qui concernait le risque d'hypotension orthostatique et l'ajout d'une rubrique concernant le risque de priapisme, puis, l'appel du centre 15 en cas d'urgence.

M. VITTECOQ : Il faut appeler le centre 15 en cas de priapisme ?

M. LIEVRE : Non, c'est en cas d'hypotension. Il y avait un libellé mais il n'était pas adapté à la France. Pour la situation française, c'est le centre 15 qu'il faut appeler.

M. VITTECOQ : Il faut aller aux urgences.

- **Médicaments en dermatologie**

M. CLAUDE : M. le président, cela me rajeunit considérablement puisque là, j'ai un conflit d'intérêt âgé de plus de 30 ans dans la mesure où j'ai été le premier rapporteur toxicologue pour l'usage du peroxyde de benzoyle dans le début des années 1980.

M. VITTECOQ : Il faut attendre que l'évaluateur arrive. On va faire la Prescription Médicale Facultative (PMF).

- **Médicaments de prescription médicale facultative**

M. LIARD : On commence par Lisopaine miel, citron, sans sucre et Lisopaine fraise (fraise givrée), sans sucre. C'est une nouvelle demande d'AMM qui est fondée sur un dossier bibliographique et qui se base sur une extension de gamme pour un changement d'arôme. C'est du chlorhydrate de lisozyme et du chlorure de cétylpyridinium, un ammonium quaternaire. A priori, cela ne change pas grand-chose mais on vous propose tout de même une mesure d'instructions parce que le dossier nous a semblé quelque peu insuffisant, notamment sur le plan de la pharmacovigilance.

En 2008, le laboratoire avait demandé que soit mentionné l'ajout d'une contre-indication en cas d'antécédent d'allergie à l'œuf et également un ajout dans les effets indésirables. Cela devrait être l'occasion d'actualiser les données de pharmacovigilance depuis 2008.

Donc, nous demandons à ce que soit effectuée une analyse récente de la littérature et en particulier une actualisation des données de pharmacovigilance par rapport à ces dernières années.

M. VITTECOQ : M. LIARD, est-ce réaliste ?

M. BIOUS : On est toujours sur le même problème. On va demander une étude des effets indésirables sur des produits de marque ombrelle. On sait que c'est de la Lisopaine mais on ne sait pas du tout lequel est-ce ? Il y a de cela deux commissions, on avait dit qu'il serait intéressant de mettre les marques ombrelles parmi les points urgents. Donc, est-ce que vous avez avancé sur ce dossier ?

Malheureusement, on ne peut pas faire de pharmacovigilance sur des médicaments à marque ombrelle. Personne ne sait ce qu'il y a à l'intérieur. Quand on demande au patient, il dit : « Oui, j'ai pris du Vix, mais c'est lequel ? » ou « J'ai pris du Fervex, mais c'est lequel ? » C'est le jour, la nuit, celui avec la couleur rouge, le vert, on ne sait pas.

Donc, si on veut faire de la pharmacovigilance sur des produits de PMF, notamment ceux qui sont en accès libre, il ne faut plus qu'il y a de marque ombrelle sinon, on ne pourra jamais faire de bénéfice / risque.

M. LIARD : En ce qui concerne la Lisopaine, je ne crois pas que ce soit une marque ombrelle mais il y a plusieurs arômes. Des données de pharmacovigilance sur le produit, quel que soit l'arôme, nous intéresseraient tout de même sur ces quatre dernières années ; d'autant plus qu'il y a eu, entretemps, l'ajout de cette mention particulière d'allergie à l'œuf.

M. GARDETTE : En termes de pharmacovigilance, je pense que la seule approche qu'on puisse avoir c'est une approche par principe actif et non par nom de marque.

M. LIARD : Quand on interroge les patients pour savoir ce qu'ils ont pris, eux, ils ne répondent pas par principe actif. Ils répondent par marque. Le problème des marques ombrelles est un problème qui sème la confusion pour tout le monde. Je pense qu'ici, personne ne maîtrise vraiment l'ensemble des marques ombrelles et pour les patients, vous imaginez que c'est bien pire. Nous souhaiterions qu'il y ait un intérêt particulier porté à ce problème.

M. BIOUS : Le deuxième problème, c'est que ces marques ombrelles ne sont pas dans le Vidal, pour la grande majorité. Donc, même quand on en sait un petit peu plus sur la marque ombrelle et les quelques précisions apportées par les dérivés, on n'a aucun moyen d'accès. Pour le contenu, on est forcé, en centre de pharmacovigilance, de téléphoner au pharmacien du coin pour qu'il aille voir ce qu'il y a dans le produit. Je trouve cela scandaleux.

M. VITTECOQ : Si je comprends bien le débat, l'étude de pharmacovigilance paraît quelque peu irréaliste.

M. BIOUS : On ne peut rien faire.

M. GIROUD : D'autant plus que dans le domaine de l'automédication, il n'y a pratiquement pas de pharmacovigilance. La pharmacovigilance est pratiquement égale à zéro. A partir de là, tant qu'il n'y aura pas une information faite pour les médecins et également pour le grand public... On aurait peut-être une meilleure pharmacovigilance. Pour le moment, les médecins ne connaissent pas ces produits.

M. BOUR : Le bénéfice est nul. Ce devrait être le rôle des pharmaciens d'officine de notifier ce type de problème. Ils ne le font pas. On peut reprendre les statistiques de notifications ; les notifications d'un pharmacien d'officine, c'est un pour mille.

M. LIARD : On souhaiterait que ce soit mieux fait. Je pense que dès lors qu'il y a eu l'ajout de cette mention en particulier, sur l'allergie à l'œuf, il faut donner un retour d'information si besoin est. Qui plus est, la Lisopaïne n'est pas une marque ombrelle. Quand on interroge les patients sur ce point, ils sont capables de répondre s'il y a eu des effets secondaires ou des problèmes. Je pense que la moindre des choses, c'est qu'on nous communique des données quand il y en a. Il me semble que c'est notre devoir de les demander.

M. VITTECOQ : Il serait souhaitable d'avoir une analyse de pharmacovigilance. On ne va pas dire il faut, on va dire il serait souhaitable.

M. RICHE : Je suis toujours gêné quand la pharmacovigilance sert un peu d'alibi dans des histoires de bénéfice / risque puisqu'on a quand même un problème de bénéfice. Alors, essayer de focaliser sur un risque dont on sait très bien qu'il sera inévalué, pas rapporté. c'est quand même se masquer la face.

Vous réfléchissez sur le bénéfice / risque. Il faut vraiment qu'il y ait un politique claire.

Puis, on ne sort pas un argument sérieux comme ça. Cela confond la pharmacovigilance de la Lisopaïne avec celle de la Méthotrexate ou de l'Art 50. N'abusons pas de cette terminologie.

M. LIARD : On ne va pas en abuser mais on peut user de la pharmacovigilance et je crois qu'on ne nous le reprochera pas. C'est la moindre des choses qu'on ait des données d'autant plus qu'on a acquiescé une demande de la firme sur un risque potentiel lié à ce médicament sur l'allergie à l'œuf ; il faut que l'on demande des données sur ce point-là. Sur l'efficacité, nous demandons également une actualisation des données, ce qui pourrait être l'occasion de revoir le bénéfice / risque.

Cela étant, c'est une vieille histoire puisque la Lisopaïne a eu son AMM en 1975. On a retiré certains produits. La formule actuelle a été commercialisée sous un autre nom avec une AMM qui a été approuvée par cette commission en 1994. Nous demandons une actualisation des données. Cela pourrait être l'objet d'une éventuelle réévaluation, notamment si on avait de nouvelles choses en termes de pharmacovigilance.

Qui plus est, on demande que des essais in vitro soient effectués sur les antiseptiques en contact avec la peau et les muqueuses.

M. VITTECOQ : C'est une régularisation de leur dossier sur ce point-là.

M. LIARD : C'est tout à fait une régularisation de ce dossier.

M. ROUVEIX : Juste une petite remarque, je trouve qu'il y en a assez de ces produits qu'on apparente à des bonbons parce que fraise givrée, miel citron. tout le monde l'accepte. Un jour, il faudrait y réfléchir car nous ne l'acceptons pas ; mais chaque fois qu'on aborde cette question ici, elle est évacuée bien évidemment. Présenter tous ces médicaments comme des bonbons ou autres choses, c'est intolérable. Cela doit faire l'objet d'une réflexion en profondeur.

Mme GAYOT : J'avais fait la remarque en groupe pharmaceutique. C'est vrai qu'il y a 20 ans, un médicament, quand on l'aromatisait, on avait des limites parce qu'on ne voulait pas que ça devienne un bonbon. Là, ils ont sorti un nouvel aromatisant qui provoque un effet rafraichissant, d'où le mot « givrée ». On le voit dans beaucoup de formules à paraître.

Alors, autrefois, il y avait une liste à la pharmacopée. Maintenant elle ne l'est plus et tout est permis. Je ne suis pas d'accord.

M. VITTECOQ : Mme GAYOT, connaissez-vous la situation européenne là-dessus ? Comment font les autres pays ? Est-ce un problème franco-français ?

Mme GAYOT : Non. C'est un problème européen. On suit au niveau européen.

M. VITTECOQ : Soyons clair, si c'est un problème européen, on doit avoir une réflexion.

M. CLAUDE : Monsieur le président, je rappellerais qu'à une certaine époque, il avait été dit en commission, il y a 15 ans aussi, que nous ne ferions pas de la confiserie. Cela a été dit par M. ALEXANDRE en l'occurrence. On s'est mis à faire de la confiserie mais comme l'a dit Mme GAYOT, l'Europe nous impose je ne sais pas quoi encore.

M. MARANINCHI : Je suis loin d'être expert et régulateur sur ce sujet. Mais ce sujet ne doit pas être contourné.

L'Europe aussi doit prendre ses responsabilités ou faire des incitations. Ce ne sont pas des personnes qui vont arriver dans le système de pharmacovigilance classique et le repérage sera difficile. Donc, on sait que

dans les incitations à l'ouverture sur plus de déclarants, les pharmaciens d'officine sont souvent conseillers si ce n'est prescripteurs. On pourrait quand même travailler sur une action un peu spécifique, sur leur capacité à signaler.

On sait aussi que les signalements patients sont incités dans la directive européenne, certes, pour des gros effets secondaires. Par ailleurs, cela ne vous échappe pas. On aurait aussi des signalements patients très ouverts sur les produits en PMF. Cela nous inciterait à prendre des mesures.

Ma troisième remarque n'est pas au niveau des formulations, sur l'incitation à la consommation. On a le devoir de faire évoluer le contrôle de la publicité sur les biens de santé. On le fait assez. Sur la publicité grand public, c'est un sujet qui n'est peut-être pas expressément suivi en commission mais il y a, de temps en temps, énormément de choses farfelues à éliminer. On peut également faire évoluer les mentalités des producteurs car ce sont quand même des gens qui sont directement exposés.

D'ailleurs, on ne peut pas ignorer ce sujet car cela a des conséquences. Par contre, il faut l'aborder avec d'autres méthodes.

M. GIROUD : Je me permettrais également d'ajouter quelque chose. Premièrement, les indications recommandées sont : traitement local d'appoint antibactérien des infections limitées à la muqueuse buccale et de l'oropharynx. C'est une plaisanterie. C'est-à-dire qu'au moins, il faudrait donner une information comme quoi, ce produit n'a jamais démontré la moindre efficacité et qu'en plus vous avez affaire à un ammonium quaternaire qui est un antiseptique de troisième zone.

Quant au lysozyme qui avait été découvert par M. FLEMMING, malheureusement, c'est un produit qui est à peine dépassé.

M. LIARD : Ce n'était pas l'objet de notre examen. Ces questions restent vraies. On a, notamment en PMF, beaucoup de produits. Vous aurez largement l'occasion de continuer à vous exprimer sur ces sujets-là, à propos d'autres éléments. C'est vrai qu'il y a des produits anciens. C'est un débat général qui dépasse largement ces produits-là. Pour l'instant, on examinait ce sujet particulier et on vous propose donc, à cet égard, une mesure d'instructions, si vous en êtes d'accord.

Le produit suivant, c'était l'Avibon. Les résultats du groupe PMF ont déjà été approuvés par cette commission concernant le retrait par la firme de la demande chez l'enfant. On a seulement à vous faire approuver aujourd'hui une modification du 5.3 qui est à la page 171. C'est seulement cette modification sur les données de sécurité préclinique que l'on vous demande d'approuver aujourd'hui, sinon, une modification du RCP.

M. GIROUD : En ce qui concerne le problème de l'accès libre, vous êtes d'accord pour un accès libre ?

M. LIARD : Pour l'Avibon, on en avait déjà discuté en groupe. On avait un avis favorable chez l'adulte mais pas chez l'enfant parce qu'on n'avait pas de données chez l'enfant. Du coup, la firme a retiré sa demande. Donc, cela ne sera pas devant le comptoir.

M. GIROUD : C'est une bonne chose.

M. LIARD : Actuellement, la Bétadine alcoolique à 5%, n'est commercialisée qu'à l'hôpital et elle est destinée à la préparation aux actes de petite chirurgie et la préparation du champ opératoire. Il s'agit là d'une modification de l'indication de telle sorte que soit ajoutée la phrase : « Ou avant certains gestes invasifs tels que ponctions et injections, arthrosynthèses, injections ou auto-injections sous-cutanées et intramusculaires et injections intra-caverneuses ». Ceci correspond effectivement à une modification stratégique de la firme puisqu'elle demandera, dès lors, à sortir de la réserve hospitalière et être commercialisée en officine.

On nous a fourni un certain nombre de choses. Cela nous semble tout à fait intéressant mais l'essentiel des arguments sur lesquels s'appuie la firme sont des recommandations des autorités, notamment de la HAS mais qui sont, pour l'essentiel, des recommandations de grade B, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas forcément solides. On aimerait avoir des données bibliographiques un peu plus étayées, plus claires, notamment les références sur les études princeps qui ont sous-tendu, qui ont supporté ce grade B et pas seulement le texte des recommandations qui nous a été fourni.

Par ailleurs, on a posé quelques questions à la firme sur la fréquence maximale d'utilisation chez l'enfant (puisque ça pourra être utilisé chez l'enfant) ainsi que l'âge minimal auquel on peut utiliser la povidone iodée alcoolique à 5% et comment cela se passe, notamment, en usage répété.

Donc, on demande ces éléments-là. C'est une mesure d'instructions. On proposait une simplification du libellé si on l'accordait puisque la mention des différents éléments (arthrosynthèses, injections ou auto-injections, sous-cutanées, intramusculaires) qui se terminent par un point de suspension n'a pas lieu d'être.

Si on accepte quelque chose, c'est : « Avant certains gestes invasifs telles que ponctions et injections » qui nous semble suffisant dans le libellé de l'indication. Donc, pour l'instant, on vous propose une mesure d'instructions.

M. DOUCET : Je ne vois pas bien l'indication exacte dans le cadre du PMF parce que « antiseptie de la peau saine avant acte de petite chirurgie ou avant certains gestes invasifs telles que ponctions et injections », ce n'est pas le patient ; ou alors, on va demander au patient d'aller s'acheter à la pharmacie son produit pour qu'il soit fait. À la limite c'est une question commerciale, mais pas une PMF.

Puis, il y a un autre problème : l'histoire de l'iode. Est-ce qu'il ne risque pas d'y avoir un mésusage ? Je ne vois pas quelles sont les maladies pour lesquelles il y a des injections répétées, où il serait nécessaire de faire une désinfection avec un tel produit ? Si on prend par exemple le diabète, les diabétiques ne vont jamais utiliser ce produit. Ce sont des gens qui, effectivement, s'injectent un médicament (l'insuline) plusieurs fois par jour.

Donc, je vois mal les indications réelles. D'autre part, je me demande s'il n'y a pas un risque d'utilisation pour d'autres raisons de ce produit à base d'iode avec tout le risque d'accident iodé. Il y a des patients qui, pour des raisons x ou y, s'appliquent des antiseptiques ou de l'alcool iodé ou autre et font de vraies hyperthyroïdies ou des hypothyroïdies à l'iode. Il y a un risque quelque part.

M. VITTECOQ : Le risque d'hyperthyroïdie, je ne sais pas trop mais en tout cas, pour l'usage en automédication, moi, je verrais deux choses :

- les gens qui se font percer les oreilles, ce n'est pas un acte médical mais si on pouvait mettre de la Bétadine, ce ne serait peut-être pas mal ; et puis
- les toxicomanes, il y aurait moins d'endocardite.

M. LIARD : Le groupe PMF est prescription médicale facultative. C'est-à-dire que nous traitons tous les produits qui ne sont pas listés, pas seulement les produits d'automédication. L'automédication est un sous-ensemble des prescriptions médicales facultatives, c'est-à-dire que parmi les produits de prescription médicale facultative, il y a certains produits que l'on pourrait appeler prescription officinale. Ce sont ceux qui sont en prescription médicale facultative mais qui ne sont pas en libre accès pour le patient. Puis, encore un sous-groupe qui est celui du libre accès pour le patient où effectivement, on veille particulièrement à ce que le produit soit entouré de recommandations, de précisions, de suivis, d'une notice adaptée complètement à un usage pour le patient.

Les produits de prescription médicale facultative – on a vu récemment le Ginkgo biloba – sont en prescription médicale facultative avec pour autant des indications – notamment la démence – qui ne sont pas du ressort de l'automédication. C'est une des raisons pour lesquelles nous avons, dans notre groupe, travaillé un petit peu et fait une proposition (qu'on verra peut-être aboutir un jour) : que soient listées, non pas les substances telles que c'est actuellement en fonction de sa dangerosité mais listées des indications. Ce qui est beaucoup plus cohérent. C'est-à-dire que quand on a une indication qui nécessite une prescription, le médicament doit être sur liste. Quand c'est une indication qui ne nécessite pas une prescription, il suffit qu'il ne soit pas listé. Cela rendrait les choses beaucoup plus claires, plus simples et plus cohérentes.

Il faut dire qu'il y a très peu de pays d'Europe (uniquement l'Autriche) qui ont fait ce pas-là. On aimerait que la France évolue dans ce système-là de façon à clarifier singulièrement les choses pour tout le monde, pour le bon fonctionnement de l'agence, pour le bon fonctionnement des décisions que nous prenons ici et également pour la promotion (de quelque chose qui nous est cher) de l'automédication (le traitement par le patient lui-même). Sachant que ces données-là évoluent beaucoup puisque les connaissances médicales des patients évoluent, nous avons aussi à l'accompagner dans l'éducation thérapeutique. On aura un très bon exemple par la suite, avec le débat sur la migraine. Donc, nous souhaitons qu'évoluent ces données-là, mais pour l'instant, ce n'est pas le cas. Nous traitons de tous les produits de PMF.

Dans le cadre de ce produit qui est de la PMF, ce n'est évidemment pas de l'automédication, puisque c'est avant des actes de petite chirurgie. Cependant, on peut penser que des injections sous-cutanées répétées peuvent exposer à une intoxication par l'iode. C'est une des raisons pour lesquelles on demande à la firme de préciser ces choses-là et de travailler sur ce sujet :

- qu'en est-il de l'âge minimal auquel on peut utiliser de l'iode chez l'enfant ?
- quel est le risque en usage répété chez l'enfant et chez l'adulte ?

Donc, on vous demande d'approuver notre mesure d'instruction sur ce point, avec ces arguments.

M. VITTECOQ : Nous approuvons.

M. LIARD : Les suivants ce sont Dafalgan et Efferalgan. Ce sera plus simple puisqu'il s'agit seulement de l'ajout d'une mention supplémentaire que nous a demandée la firme au niveau de l'étiquetage. Il semblerait qu'il y aurait eu des accidents de surdosage chez des enfants de 13 à 25 kg. Donc, ils souhaitent que soient mentionnées sur la boîte les doses maximales de paracétamol à employer dans cette tranche d'âge. Nous sommes d'accord avec cette mesure.

L'Hibiscrub 4%, c'est une demande de modification de l'information pour que soit inclus dans l'indication le lavage antiseptique préopératoire. Donc, on voit l'étendue du travail du groupe PMF et le travail important que font les évaluateurs internes (auxquels je rends hommage puisqu'ils font un énorme travail et le font bien). Ils ont beaucoup travaillé sur ce sujet-là aussi. On a évidemment vu ce dossier avec beaucoup d'intérêt mais les études qui nous avaient été fournies étaient très hétéroclites, avec des défauts méthodologiques, avec, pour une méta-analyse qui sortait, des essais individuels qui posaient des problèmes pour être amalgamés dans une méta-analyse.

Cette commission, en avril 2011, avait entérinée, ici, un avis défavorable à l'ajout de cette mention. La firme nous a répondu, sans apporter d'éléments nouveaux, en reprenant exactement les mêmes points qui avaient été fournis dans le dossier initial et nous ne sommes pas davantage convaincus.

Donc, nous vous proposons un rejet puisqu'il n'y a pas d'éléments nouveaux et que les réponses apportées ne nous semblent pas satisfaisantes ; celles-ci figurent page 230 et 231.

Sur le plan de l'argumentaire, il n'y a pas d'éléments nouveaux dans le dossier qui vous a été présenté ici. Les critiques inhérentes à chacun des essais qui nous ont été fournis figurent et vous sont soumises.

Donc, on vous propose un rejet pour cet élément-là.

M. ROUVEIX : C'est une réflexion. Considérant, justement, la place de ces produits, Hibiscrub c'est un très vieux produit qui est recommandé, dans ses indications par exemple par la société française d'hygiène hospitalière et le Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN),, et qui a également fait ses preuves.

Je suis un tout petit peu surpris entre le décalage qu'il y a entre l'usage pratique (parce qu'on ne va pas redécouvrir ce produit) et un « niet » pur et dur. Je ne vois pas, en l'état actuel des choses et la prévention des infections, comment ce produit peut-être mal utilisé. Je n'y vois que du bien. Je ne comprends pas que ce soit un refus clair et net.

En plus, je pense que peut-être – maintenant je sais bien que cette commission n'existe plus – on aurait pu bénéficier de l'avis du GTA (Groupe de Travail Anti-infectieux) à l'époque où ça existait. C'est vraiment un problème de bon usage de produit qui profite, par la suite, au bon usage des anti-infectieux.

M. VITTECOQ : Je suis d'accord avec vous M. ROUVEIX. Il y a quand même un décalage entre la dernière recommandation du CCLIN qui apparaît page 225 et la situation actuelle.

M. LIARD : Alors, là, l'un des arguments qui nous a amené à prendre cette décision un petit peu drastique est d'abord que l'usage le plus répandu, encore une fois, c'est la povidone iodée qui est la Betadine en solution aqueuse employée en préopératoire et qui a un niveau de preuves infiniment plus solides que l'usage de l'Hibiscrub.

Si on peut comparer les deux, même s'il y a peu d'études comparatives mais quand il y en a eu, elles étaient assez convaincantes en faveur de la povidone iodée. Ces éléments-là font que, probablement (même si c'est un usage parfois) il serait plus pertinent de répandre plutôt l'usage de la povidone iodée.

M. LIARD : Moi, je veux bien qu'on en discute. Il y a des cas, effectivement, d'intolérance à l'iode qui peuvent être des... Vous avez remarqué que je n'ai pas parlé d'allergies parce que je me suis dit que ça allait faire un tollé dans cette honorable assemblée. Donc, c'est bien de l'intolérance à l'iode. Il y a, effectivement, ce cas-là qui, en effet, pourrait être une niche. En tout cas, ce n'est pas suffisamment convaincant pour généraliser cette indication.

M. VITTECOQ : Comment tranche-t-on ? Effectivement, comme dit M. ROUVEIX, la logique ce serait de demander au GTA mais le GTA n'existe plus. Donc, le GTA, à l'heure actuelle, il est remplacé par moi et quelques autres. Puis, on fait des groupes ad hoc. J'avoue que...

Faire un groupe ad hoc là... Oui, enfin, il y a suffisamment de travail. On peut faire un groupe ad hoc si on veut.

M. MARZIN : Un rejet pur et simple me paraît disproportionné par rapport au...

M. LIARD : On peut faire un groupe, faire un sursis à statuer. On n'est pas dans une urgence absolue. Ce que je demande, c'est un peu de temps parce qu'il y a...

M. BOUR : Cette question qui est débattue et qui est intéressante dépasse de très loin le cadre de la PMF. Mais c'est vrai que cela a été discuté en détails, que discutablement le niveau de preuve en faveur de la povidone est plus important que le niveau de preuve pour la chlorhexidine dans cet usage. Donc, il faut choisir et ceci n'a rien à voir avec la PMF. Ce sont seulement les suites des recommandations et il nous faut nous appuyer sur les études qui nous semblaient convaincantes et bien conduites. Mais, cela concerne des situations qui n'ont, en réalité, rien à voir côté médication.

M. VITTECOQ : Ce que je vous propose, c'est un sursis à statuer. On va faire un petit groupe avec des spécialistes. Ce n'est tout de même pas très compliqué à faire.

M. MAZIN : Il y a un groupe diocyste à l'Afssaps. Il faut peut-être les impliquer. Il y a des spécialistes de ce genre de produit.

M. VITTECOQ : Oui, mais dont un certain nombre, qui étaient dans le GTA, ont démissionné.

On va s'arranger.

M. LIARD : Ils ont fait partie des experts qu'on a consultés.

M. VITTECOQ : Sursis à statuer.

M. LIARD : L'Humex allergie cétirizine à 10mg. Actuellement, la cétirizine est exonérée de la liste 2 pour une remise au public, maximum de 70 mg ; ce qui correspond à sept jours de traitement. Nous avons, en automédication cette fois, de la cétirizine remise au public à 70 mg, soit un traitement de sept jours.

La firme demande une exonération pour un conditionnement de quatorze comprimés, c'est-à-dire, un traitement de deux semaines.

En apportant un certain nombre d'éléments, et notamment sur un calendrier pollinique (c'est-à-dire, d'exposition à certaines allergies en région méditerranéenne) qui montrent que la durée de l'allergie est un petit peu plus importante, elle souhaiterait un conditionnement de quatorze comprimés et que soit exonéré de la liste 2 la remise de 140 mg au public.

Les arguments qui nous ont été soumis ne nous ont pas paru extrêmement convaincants, d'autant plus qu'il n'y avait absolument pas de discussion sur l'accumulation des doses d'un antihistaminique sur le risque potentiel d'un traitement qui est de quatorze jours au lieu de sept jours, de perte de chance pour le patient suivant un traitement d'une rhinite pour des raisons erronées.

Donc, on vous propose un avis défavorable à cette demande-là, en précisant qu'il n'y a pas, pour nous, d'arguments (en dehors d'un calendrier pollinique qui nous est soumis) et pas de discussion du risque lié à un traitement supérieur à sept jours dans le cadre de l'automédication.

M. VITTECOQ : D'accord. Pas de commentaires ? Encore un produit de marque ombrelle.

M. LIARD : Humex, c'est effectivement de la marque ombrelle. C'est-à-dire que du coup, il y a des quantités d'Humex. Là, c'est typiquement un exemple de quelque chose de très confusionnant.

M. BOUR : Si le patient dit : « j'ai pris de l'Humex ; j'ai fait une hypotension, j'ai pris de l'Humex ». Qu'est-ce qu'on en fait ? C'est de la pharmacovigilance poubelle.

M. LIARD : Alors, Nurofen 400 et l'indication migraine.

Alors, on a déjà assez largement débattu de l'indication migraine attachée à l'ibuprofène. L'ibuprofène à 400mg est en automédication devant le comptoir depuis déjà plusieurs années mais ne comporte pas l'indication migraine.

Deux firmes pharmaceutiques ont demandé à ce que soit ajoutée l'indication migraine. L'indication actuelle, c'est douleurs et fièvre ; douleurs incluant également les céphalées mais il n'y a pas, spécifiquement, l'indication « migraine ».

On a souvent, et depuis longtemps, débattu de ce problème-là qui avait été soumis au GTNPA (Groupe de Travail sur les médicaments de Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie) en avril 2010. Le GTNPA (c'est-à-dire, neurologie psychiatrie antalgie) avait été d'accord pour que soit ajoutée la mention « migraine ».

Nous en avons parlé ici. Cette assemblée avait dit qu'on était d'accord pour ajouter l'indication « migraine » en automédication. Nous avons simplement émis, à ce moment-là, une mesure d'instruction (puisque le Nurofen et l'ibuprofène actuellement commercialisés le sont à partir de l'âge de douze ans) et qu'on ne souhaitait pas que puisse figurer la mention « migraine » en-dessous de l'âge de dix-huit ans puisqu'il faut un premier avis médical et que c'est quand même une approche spécifique chez l'enfant. Donc, on avait demandé des données complémentaires aux firmes pharmaceutiques pour avoir des éléments nous permettant de juger entre douze et dix-huit ans.

La firme concernée ici nous a répondu qu'elle renonçait à l'indication chez l'enfant et qu'elle était d'accord pour la migraine, à partir de l'âge de dix-huit ans, après un premier avis médical.

On avait également demandé à ce qu'ils nous proposent des conseils d'éducation sanitaires. Ils sont très intéressants. On a beaucoup travaillé sur ces sujets-là, sur les propositions de la firme (c'est page 334 de notre document). Je crois qu'ils montrent bien l'esprit qui a présidé au groupe PMF dans la proposition qu'on vous fait, d'accorder cette mention « migraine », c'est-à-dire, une vraie démarche d'éducation thérapeutique du patient dans la prise en charge de sa migraine.

Donc, on vous propose un avis favorable.

M. VITTECOQ : Je trouve que ce que l'on voit page 334 est très bien. Mais, au niveau de l'Europe, y a-t-il des choses comme cela ?

M. LIARD : On avait débattu ici d'une demande européenne concernant les triptans qui avait également un livret d'accompagnement. Je ne sais pas ce qu'il en est au niveau de l'ibuprofène.

Mme GAYOT : Ce qu'on avait vu, c'était pour les triptans et on avait vu la même chose...

M. LIARD : Qu'est-ce qu'il en est des autres pays européens concernant l'indication « migraine » et le livret qui l'accompagne ?

M. VITTECOQ : Elle ne sait pas. Peu importe.

M. LIARD : Ceci dit, le travail qu'on a effectué est à la libre disposition des autres pays européens. On sera ravi de le partager.

M. VITTECOQ : Parce que c'est de l'éducation de la population et de l'éducation européenne.

M. DOUCET : En pratique, qu'est-ce qu'on entend par « après, au moins, un avis médical » ? C'est-à-dire que le patient peut acheter ce produit avec une première ordonnance ou montrer qu'il a eu une ordonnance précédemment ou... Comment cela se passe, en pratique, vis-à-vis du pharmacien ?

Il va dire : « je suis migraineux, j'ai déjà vu un médecin qui m'a dit que je pouvais en prendre, j'achète ce produit ». Non ? Comment cela se passe ?

M. LIARD : C'est effectivement dans cet esprit-là. On a souhaité que les migraineux doivent, au moins une fois, en avoir parlé à leur médecin.

Pour vous donner quelques chiffres qui sont issus de l'étude Framig, (l'étude Framig, c'est une grande étude qui a été menée par M. LANTERI-MINET et qui a été refaite périodiquement, qui interroge 15 000 sujets dont quelques-uns qui souffrent de maux de tête comme cela) il ressort que 60% des gens qui sont sujets à des migraines, selon les critères IHS (International Headache Society), ne savent pas qu'ils font une migraine et que 80% des patients qui font une migraine n'ont aucun suivi médical au moment de la migraine.

Donc, l'automédication est déjà largement un fait.

Ce qui nous a induit à travailler sur ce sujet, à le proposer en automédication, c'est aussi le fait qu'on incite les patients à identifier leur maladie comme étant bien une migraine ; au fond d'en faire aussi un outil de dialogue avec leur médecin.

Alors, de dire « après un premier avis médical » est sans doute quelque chose qui n'a pas une véritable portée pratique mais qui incite aussi, à un moment donné, à ce qu'ils en aient parlé à un médecin pour établir une stratégie pertinente de prise en charge de cette maladie.

M. MASSON : Dans les 95 pages concernant l'ibuprofène, il y a beaucoup de données. Parmi ces données, il y en a une peut-être qui manque : ce sont les patients qui sont sous Kardegic à dose antiagrégant plaquettaire parce que s'ils prennent l'ibuprofène juste avant la prise du Kardegic, le Kardegic n'a plus d'efficacité comme antiagrégant plaquettaire.

M. LIARD : Je n'ai pas tout à fait en tête le détail du RCP des ibuprofène mais si j'ai bonne mémoire, l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'antiagrégant plaquettaire s'étend au moins sur une semaine. C'est-à-dire que le fait d'avoir une dose éventuelle qui disparaisse ne modifie probablement pas l'objectif antiagrégant sachant que là, dans la migraine, il s'agit, – alors, ce n'est pas forcément vrai d'ailleurs pour toutes les indications de l'ibuprofène, puisqu'on dépasse ce cadre-là – a priori, d'une prise ponctuelle.

M. BIOR : L'Aspirine a un effet irréversible. Donc, ça dure quinze jours. Donc, si c'est une prise... L'Aspirine a un effet irréversible sur l'agrégation.

Mme DENNINGER : Ça a un effet irréversible mais ça dépend de la durée de vie des plaquettes. Donc, on estime, par exemple, qu'en préopératoire, au bout de trois jours, une activité agrégant plaquettaire est

suffisante. Donc, ça dépend de ce qu'on veut faire avec l'Aspirine. Au bout de trois jours, on récupère une activité agrégant pratiquement suffisante pour une intervention. Donc, l'effet ne dure pas quinze jours.

M. BERGMANN : C'est quinze jours pour que l'ensemble des plaquettes, même la plus vieille des vieilles n'ait plus de l'Aspirine. Mais dès qu'un tiers du pool des plaquettes neuves, c'est-à-dire trois, quatre jours...

M. BLOUR : Ce sont des prises ponctuelles. Ce n'est pas une prise chronique.

M. VITTECOQ : La question que posait M. MASSON : c'était quand on fait une prise de Nurofen sur un terrain Kardegic continu.

M. MASSON : Pour l'ibuprofène, ma réflexion était au-delà de la situation de la migraine.

Je rebondis sur le fait qu'actuellement, au niveau de l'EMA (European Medical Agency), on discute la toxicité des AINS mais il est vrai qu'il y a maintenant un signal fort pour les AINS de façon générale. Chez un patient qui a fait un infarctus, un AINS devrait maintenant être contre indiqué.

Ce sont des débats plus généraux mais on est amené, quand même, à proposer des signaux d'alerte au sein de notre commission et c'est un signal tout à fait général.

M. VITTECOQ : La question que vous posez si, effectivement, il y a une modification du RCP pour les AINS en général, c'est comment ça se répercute sur l'utilisation en automédication ?

Donc, ça veut dire quoi ? Qu'il faut faire un sursis à statuer ?

Quand est-ce qu'il va y avoir, de façon définitive, la vision européenne ?

M. MASSON : Là, je me tourne vers notre président qui a peut-être des informations à nous donner.

M. GARDETTE : En ce qui concerne la révision du bénéfice / risque, effectivement, pour les problèmes spécifiquement cardiovasculaires des AINS, c'est en cours au niveau du CHMP. Je n'ai pas le timing en tête mais je peux vous le retrouver assez facilement.

M. MASSON : Alors, en attendant de statuer, en fait, la question aujourd'hui c'était l'histoire de la migraine. Ma question va au-delà.

Donc, pour la migraine, on répond oui mais par contre, dans le RCP, sur les 95 pages qu'on nous donne à lire concernant l'ibuprofène, il y a des points d'interrogation.

M. VITTECOQ : Là, on statue sur la migraine. A mon avis, on ne peut que dire oui à la migraine. Je trouve que le document, tel qu'il est présenté avec l'auto-questionnaire est très bien.

Maintenant, quand on aura finalisé au niveau européen, il ne faudra pas oublier de revenir sur les produits en automédication.

M. LIARD : Tous les AINS et les ibuprofène en particulier seront aussi harmonisés dans ce cadre-là. Je crois qu'il n'y a pas de problème.

M. THERY : L'association d'un AINS et de l'Aspirine n'est pas bonne pour l'estomac.

Pour ce qui est de l'agrégation plaquettaire, l'interaction est tout à fait minime.

Alors, pour ce qui est des AINS dans le cadre d'un risque cardiovasculaire, il y en a surtout trois qui sont gênants : c'est l'indométacine, le diclofénac et le troisième qui m'échappe.

Pour ce qui est de l'association pour l'agrégation plaquettaire d'un AINS et de l'Aspirine, cliniquement, cela n'a pas de signification importante.

M. LIÈVRE : Il n'y a d'ailleurs aucune interaction qui a été retenue à ce sujet-là.

Donc, ce sont des arguments qui sont très en amont de la clinique et il n'y a pas eu de confirmation réelle, clinique, d'une interaction néfaste entre AINS et Aspirine à faible dose.

M. MASSON : Pour l'Aspirine et l'ibuprofène, il est clairement démontré que l'ibuprofène prend la place du site sur la cyclo-oxygénase de type 1. L'Aspirine, si on l'avale après, n'a plus la place libre sur le site enzymatique et elle ne peut donc pas agir.

Par contre, pour les histoires de toxicité vasculaire, on peut faire basculer l'article de *Circulation*, de l'enquête épidémiologique danoise. Là, il y a un certain nombre d'AINS qui sont passés en revue sur les prescriptions quotidiennes. Le risque vasculaire existe pour plus que les trois AINS cités.

M. VITTECOQ : C'est pour cela qu'il y a la réflexion au niveau de l'Europe. Donc, on reste sur la migraine. Donc, sur le chapitre « migraine – ibuprofène », est-ce que tout le monde est d'accord sur la proposition ?

Proposition adoptée.

M. LIARD : L'Oméprazole biogaran, conseil, 20 mg, c'est une modification de l'information pour une harmonisation avec les autres Oméprazole. On vous propose un avis favorable.

M. BERGMANN : Je dirai, mais là encore cela ne fait que la dixième année que je le dis, la souffrance de ceux qui lisent, parce que pour ibuprofène, M. MASSON, je n'ai pas compté 97 mais 101 pages de 422 à 523. Là où c'est pervers, c'est que l'avis de votre groupe il est en page 517. Donc, il faut, par hasard, au cours de la lecture de 102 pages, s'apercevoir que c'est page 517 qu'on a enfin compris – tout en haut de la page 517 – quel est votre avis.

Je le redis – que la nouvelle direction ne le prenne pas comme une attaque vers elle puisque cela ne fait que dix ans que je le dis – qu'on aimerait que les présentations soient standardisées et que l'avis des groupes de travail figure toujours au même endroit. Cela faciliterait la lecture de ces 102 pages.

M. LIARD : Alors, je souscris complètement à cela et vous remarquerez que concernant le groupe PMF, page 422, ceci est spécifiquement mentionné et il l'est à l'en-tête de tous les documents. Nous y veillons.

L'avis favorable concernant le quatrième tour figure page 96 du document. C'est évidemment une pagination interne. Cette demande a été prise en compte par les évaluateurs du groupe PMF.

M. BERGMANN : Il faut juste me rappeler que la page 96 est donc page 517.

Evaluateur de l'Afssaps : Ceci dit, normalement, il y a l'avis du groupe puis le RCP. Donc, normalement, les relevés d'avis sont structurés. On commence par la liste des spécialités, puis l'historique du dossier, la discussion, l'avis du groupe et après le RCP.

Donc, effectivement, en page 517, il y a l'avis et juste derrière, il y a le RCP.

M. BERGMANN : Sauf que quand il y a ou pas la notice et les modifications de notice, cela le fait fluctuer dans notre recherche spéléologique.

M. LIARD : Pour le Paracétamol 500 lyophilisat, c'est une demande de libre accès. Pas de problème pour nous puisque le paracétamol, à ce dosage-là, est déjà en libre accès.

C'est un avis favorable.

M. BIOR : Je signale quand même que j'ai fait partie du groupe d'expert sur le paracétamol. Il y a un temps.

M. LIARD : C'est donc d'accord pour l'avis favorable ?

M. DOUCET : Un détail puisqu'on parlait des documents, je le redis pour la énième fois, on reçoit ces documents le lundi. Alors, j'avais cru comprendre qu'on recevrait les documents beaucoup plus tôt avec la nouvelle organisation.

Moi, c'est le lundi et le mardi, alors... On les reçoit en deux temps.

Je comprends qu'il y ait des difficultés. On voit quand même qu'il y a des rapports qui remontent à quelques semaines. Je le dis encore une fois. Je pense que c'est comme les réflexions que j'ai faites en début de commission. On est un petit peu découragé de voir que certaines choses ne changent pas alors qu'on nous demande, nous, de changer.

Il ne suffit pas de faire cela. Il faudrait agir.

Qu'est-ce que vous avez comme piste ? Vis-à-vis de l'extérieur, 600 pages à lire en trois jours...

M. MARANINCHI : M. DOUCET, tout le monde comprend bien et franchement, le service fait le maximum d'effort. Nous savons aussi quel est le volume que cela représente pour que vous ayez le temps de lire et d'être informé. Donc, toutes ces remarques sont prises en considération. Effectivement, cela ne change pas à tout allure parce qu'il y a des choses réglementées qui ne peuvent pas changer aussi rapidement tant que la réglementation n'évolue pas.

Par exemple, l'obligation ou la non-obligation réglementaire de passer des dossiers en commission – parce qu'il y en a peut-être certains dont vous vous passeriez surtout si vous les avez connus en groupe de travail

pour ceux qui y participent – est un changement qui est assez important dans la réglementation et qui a un gros impact sur l'organisation.

Je soutiens tout à fait comme vous et comme toutes les personnes de l'agence le fait qu'il faut que nous essayons d'alléger le système et de le rendre plus clair pour que le travail soit facilité.

David en est témoin. On s'en est occupé très vite. On espère aussi vous offrir des programmes prospectifs qui vous permettront également d'anticiper plutôt que de subir des arrivées – pour ceux qui n'ont pas participé à des groupes de travail – un peu brutales.

Cela prend du temps dans une période où on est en train de changer complètement – pas l'organisation – mais la réglementation du passage en commission.

Dans le cadre de la loi (dont les décrets devraient sortir vers le mois de mars et comme je l'ai dit et que je le redis), tant qu'il n'y a pas une nouvelle loi réglementée, je vous rappelle que vos décisions sont des décisions importantes ; elles sont opposables. Il ne faut pas que les règles aient changées en cours de jeu.

Par contre, qu'on puisse les améliorer, c'est sûr et tout ce que vous dites sera améliorable, notamment, par l'allègement d'un certain nombre de procédures. Cela ne veut pas dire qu'on n'ait pas accès à des données plus importantes.

Je ne peux pas m'engager à changer les choses du jour au lendemain, surtout quand nous sommes dans une période de transition réglementaire législative. Je vous rappelle que tout ce que vous faites a un impact très important en termes de décision. On ne peut pas changer les procédures en cours de route.

Par contre, que l'organisation des dossiers, la présentation des dossiers comme c'est mentionné, évoluent, c'est clair. Nous y travaillons mais dans une ambiance qui est un peu contrainte par l'état de la réglementation actuelle, où il ne faut pas non plus prendre de risque et où les dossiers ne soient pas de qualité insuffisante en termes d'instructions quand ils vous sont transmis.

M. VITTECOQ m'a dit que vous aviez quelques questions sur l'évolution du contrôle de la publicité, c'est cela ?

M. VITTECOQ : Si vous pouvez reposer la question que vous posiez tout à l'heure sur le... C'était le Séresta ou je ne sais plus le...

M. DOUCET : J'ai souligné, il y a quinze jours, le problème du courrier qui avait été adressé aux prescripteurs avec des termes par lesquels on disait qu'effectivement, un certain nombre d'anxiolytiques étaient actuellement retirés du marché mais que bien entendu, le Séresta restait fidèle pour les bons soins des patients.

Je pense que c'était une publicité quelque peu déplacée. Il me semble qu'on en avait convenu lors de la commission d'AMM.

La question que j'ai posée en début de séance était de savoir ce qu'il en était par rapport à ma démarche. Il paraît que les choses sont en cours. J'ai d'autant plus posé ma question que j'ai reçu, entretemps, un message de l'Afssaps avec les avis de la commission sur la publicité (de fin octobre début novembre que l'on reçoit en janvier).

Je reprends les termes que j'ai utilisés et que j'ai pris à quelqu'un précédemment : « pendant les travaux, la vente continue ». C'est-à-dire que pendant... Il paraît que c'est vous qui l'aviez dit ; c'est une belle phrase, dans tous les cas. C'est-à-dire qu'il faut qu'on puisse avoir une réactivité. On nous demande une réactivité et je le comprends. C'est logique et on y adhère ; sinon, on ne serait pas là. Mais il faut aussi qu'il y ait une réactivité de la structure. Lorsqu'il y a un interdit de publicité sur un médicament, c'est quelque chose d'extrêmement grave. Cet interdit devrait être mis quasiment en ligne le jour même.

Bien entendu, ce n'est pas mortel, forcément. mais le risque est tel que... N'oubliez pas que lorsqu'on s'est posé la problématique de certains médicaments où on nous avait dit qu'on attendait trois mois avant d'avoir les résultats ad hoc, c'était trop. Là, on attend trois mois avant de passer l'information. C'est, à mon avis, quelque chose qui est préjudiciable à l'institution.

On va me dire qu'il y a la réglementation, il y a le juridique. ce dont on parlait tout à l'heure en début de séance. Cela ne me satisfait pas totalement.

M. MARANINCHI : Excusez-moi, je ne veux pas faire du juridique. Je suis complètement nul en légistique. Tout de même, il y a eu une loi sur la sécurité du médicament et des produits de santé qui a été promulguée le 29 décembre. Cette loi change la donne sur la publicité destinée aux professionnels. Je parle de la publicité, pas forcément de l'information. Donc, elle impose un contrôle, a priori, de toutes les publicités que

les firmes ou les producteurs de produits de santé font à destination des professionnels ; ce qui est un changement radical par rapport à la situation antérieure.

Sur le plan juridique, dans l'autre partie, il y a aussi des gens qui respectent, qui suivent le droit. Donc, nous avons reçu, entre le 28 et le 30 décembre, un très grand nombre de publicités destinées aux professionnels par des firmes qui présentaient leurs... Ils nous ont posé rapidement la question et nous avons dû la trancher avec notre tutelle. Sur le plan juridique, la loi s'applique le lendemain de sa promulgation. Le contrôle, a priori, de la publicité pour les professionnels s'applique immédiatement.

Cependant, la loi dit qu'un décret fixera les modalités d'organisations du contrôle de la publicité. Je vais essayer d'être précis. Le décret est en préparation et prendra deux mois. Donc, nous avons sur le plan légal - c'est plus que réglementaire - une période de transition qui a été discutée et arbitrée par les services juridiques, non pas de l'Afssaps mais à des niveaux plus importants. Nous devons respecter le droit pour éviter des contentieux sur 300 publicités ou 500 qui risquent d'arriver.

On peut comprendre aussi que les autres parties ont engagé beaucoup de frais dans leurs campagnes publicitaires. Donc, le droit c'est le droit. C'est-à-dire que tant que le décret n'est pas sorti, la loi sur le plan administratif s'applique. Il y a un refus de principe si nous n'avons pas statué, dans les deux mois. La loi courante, c'est de dire... Nous nous pressons pour que ce décret soit préparé et publié. Il doit être soumis au Conseil d'Etat avec des concertations qui ont eu lieu, qui changeront la donne. Après le décret, il y aura aussi un contrôle, a priori. C'est la loi mais le processus sera un peu l'inverse et nous mettra la pression ; nous en avons l'habitude et puis, nous respecterons la loi. C'est-à-dire que l'agence doit statuer dans les deux mois. Donc, toute publicité sur laquelle nous n'avons pas statué sera considérée comme acceptée, a priori. C'est l'inverse du processus. Donc, nous veillons, dans notre organisation, mais ce sera une décision interne de l'Afssaps.

Nous avons dialogué avec ceux qui préparent la publicité pour les professionnels afin de tracer ce qu'on appelle des « slots » ; c'est-à-dire une période réglementaire de dépôt. Certains préféreraient qu'on puisse déposer tous les jours. Nous avons trouvé un consensus pour que les dépôts se fassent pendant les périodes d'un mois tous les trimestres - ce qui n'est quand même pas tout à fait déraisonnable - et que nous ayons deux mois d'instructions pour accepter ou rejeter. Nous préférons plutôt être dans une situation d'acceptation que d'autorisation passive. L'autorisation passive prend un certain nombre de risques. C'est un changement qui est assez radical. L'accord va supposer de nouvelles méthodes de travail ainsi que des guidelines. Cela s'applique à tout type de publicité.

Je ne peux pas vous répondre. Vous m'aviez mentionné sur la concurrence entre firmes. Mais rassurez-vous, les contentieux sur la concurrence entre firmes, ils le font très volontiers, tout le temps, en disant : « Mon médicament... Tiens, ce médicament est supprimé, le mien est vachement meilleur ».

Nous ne voulons pas être les arbitres des actions de concurrence entre firmes mais plutôt essayer d'arbitrer les publicités qui pourraient avoir un impact sur un mauvais usage ou inciter à une mauvaise pratique.

Cela suppose évidemment pas mal de réactivité et un traitement de dossiers à partir de guidelines (il y a un certain nombre de pays qui ont des guidelines, puis, on en a aussi qui sont mondiaux sur de grands principes) à opposer aux firmes et qui doivent justifier le refus.

On a autorité pour refuser. Il vaut mieux que nous acceptions plutôt que d'avoir une acceptation passive. Il est évident que les publicitaires ou les vendeurs de produits de santé pourraient avoir une incitation, avoir une attitude inflationniste.

Nous l'avons vécu pour les produits non remboursables et pour les publicités grand public. Ce sont des questions, non pas de dialogue, mais de manière de fonctionner. Il est normal que les publicitaires qui sont des gens imaginatifs tentent... Donc, on est fréquemment soumis à quelques tentations de choses très farfelues. Quand c'est retoqué, et ça l'est, les attitudes changent.

Sur les grands principes que vous connaissez, sur le contrôle a priori de la publicité, c'est respecter l'équilibre entre le bénéfice et le risque dans la présentation (l'AMM, pas plus, pas moins). Il y aura des discussions sur les lancements de nouvelles indications sur lesquelles nous serons particulièrement attentifs ; de même que des nouvelles autorisations de mise sur le marché.

Vous êtes invités à participer, évidemment, à ces guidelines. La commission sur la publicité ne peut pas traiter ce flux de dossiers, donc, ce sera un flux qui sera traité en interne. Dans une deuxième étape de notre organisation, nous y impliquerons, bien évidemment, les directions de produits qui connaissent les produits et qui permettront d'aider à statuer assez rapidement sur l'acceptation ou le refus.

C'est un sujet volumineux qui fait l'objet de nombreuses discussions et de nombreux débats. Cela concerne toutes les publicités pour les professionnels. Ce que vous mentionnez en fait partie. On est plutôt dans

l'ambiance de la concurrence inter-firmes ; ce qui n'est que du classique. Là, on a des contentieux tous les matins en disant « pourquoi untel a telle indication et la revendique et pas tel autre ? » dans des indications extrêmement variées, moins sérieuses que le Séresta...

M. VITTECOQ : Avant de vous donner la parole pour la commission, vous suggérez qu'éventuellement, on puisse aider à des guidelines ou à... Il y a eu un point de discussion tout à l'heure par rapport à notre procès-verbal qui mentionnait la discussion à l'Europe sur l'avis positif pour certains médicaments. M. DOUCET a insisté sur un médicament – je ne sais plus lequel – où son groupe et la France avaient une attitude négative et ont voté négatif à l'Europe.

Ceci étant, le consensus européen fait que l'AMM est telle qu'elle est. Est-ce qu'il y aura ou est-ce qu'on peut imaginer quand même une publicité un peu « bordée » avec l'œil attentif de la vision française ?

M. DOUCET : Le rappel sur la vision française.

M. MARANINCHI : On est dans le Droit. Il ne faut pas se retoquer mais sur certaines indications, dès qu'il y a des problèmes de vigilance... Bien évidemment, ce sont des dossiers qui sont cochés de façon particulière et qui ne sont pas dans le vrac. Cela fait partie des guidelines élémentaires.

M. VITTECOQ : On disait que l'interface – disons – Europe et la loi médicament française nouvelle, là, comme il faut que l'on mentionne toujours les avis minoritaires dans nos discussions, quand... si nous sommes minoritaires à l'Europe, cela mérite d'être marqué quelque part ; peut-être avec un petit astérisque quelque part, je n'en sais rien, mais...

M. DOUCET : Il me semblait important...

M. MARANINCHI : Vous imaginez que nous défendons ces positions mais nous sommes en train de parler du contrôle de la publicité pour les professionnels.

M. DOUCET : Non, mais c'est un autre sujet.

M. MARANINCHI : D'accord. Excusez-moi. Je croyais que c'est le sujet, c'est le contrôle. C'est un sujet important. Je vous signale que la publicité pour les professionnels, c'est un enjeu financier majeur, colossal.

M. VITTECOQ : Pour les industriels et pour la presse.

M. MARANINCHI : Pour les industriels, la presse. voire même l'utilisation des produits de santé.

Donc, la France n'est pas le seul pays à faire du contrôle a priori. Certains – plus performants que nous, certainement, peut-être moins exigeants – le font en moins de dix jours. C'est court. Pour 8 000 dossiers par an, les traiter en dix jours, je pense qu'ils sont regardés... D'autres pays ont d'autres types de régulation qui sont de la sanction a posteriori si les guidelines n'ont pas été respectés. Là, nous sommes dans le contrôle a priori. C'est la loi et l'on va l'exercer avec cette diligence.

Sur la discordance entre les positions françaises et les positions européennes qui n'est sans doute pas un sujet nouveau, nous sommes tenus de respecter le droit communautaire. C'est la loi tout court. Je vous rappelle que nous avons une certaine influence dans nos décisions ; c'est-à-dire que même si un produit est accepté, nous avons autorité sur ses conditions de prescription et de délivrance. Ce n'est pas à travers la publicité qu'il faut jouer, c'est à travers l'information des prescripteurs.

La précision sur les conditions de prescription et de délivrance, l'organisation d'un système de vigilance ad hoc qui permet de prendre un certain nombre de décisions concerne tout produit.

M. DOUCET : Je demandais que la position de la France, lorsque l'on revoit les retours du CHMP avec les différents produits, soit rappelée notamment s'il y avait une divergence. Encore une fois, on adhère, bien entendu, à la décision européenne. Mais il est important que dans un procès-verbal soit rappelé le fait que nous avons une réticence ou que nous avons une opposition forte.

M. MARANINCHI : Nous veillons même à ce que la France garde sa position et ne suive pas un vote majoritaire. Au final, cela finit par un vote. On peut être rapporteur, non-rapporteur ou participant. La France doit tenir sa position. Cela arrive de ne pas être majoritaire.

M. DOUCET : Le fait que cela soit en procès-verbal me semble...

M. MARANINCHI : On fera évoluer les guidelines du CHMP sur le plan des procès-verbaux des réunions ; mais, c'est tout de même pas à pas.

M. DOUCET : Non, ce sont les procès-verbaux d'ici.

M. MARANINCHI : Non, mais il faut qu'on respecte quand même aussi les guidelines de ce qui s'est passé à l'intérieur du CHMP qui – comme vous le savez – n'a pas la même ouverture réglementaire que nous

pouvons avoir en France. Par contre, il est clair que les positions françaises seront connues ici avant, pendant et après. On peut avoir une opinion minoritaire.

M. DIQUET : Question juridique, est-ce qu'il faudra que les avis, a priori, soient motivés en cas d'acceptation et en cas de refus ?

M. MARANINCHI : L'avis des publicités ?

M. DIQUET : L'avis que rendra la commission devra-t-il être motivé sur la publicité ?

M. MARANINCHI : Oui, bien sûr.

M. DIQUET : Mais est-ce dans la loi ?

M. MARANINCHI : Non, mais cela fait partie de bonnes pratiques. D'abord, on peut accepter... C'est accepté par défaut si on ne l'a pas traité. Donc, il vaut mieux l'accepter par... et quand on refuse, bien évidemment, il faut toujours motiver un refus.

M. DIQUET : Non. Quand ce n'est pas écrit, ce n'est pas obligatoire.

M. MARANINCHI : Non. Je sais que ce n'est pas obligatoire. Mais il est sage, sur le plan de la pédagogie, de l'attitude - pour qu'elle soit cohérente quand même. Que pour le motif du refus, de façon générique, pas forcément pointilleuse, à la page 4 de la brochure, la virgule devrait être en bleu plutôt qu'en rouge... On rentrerait dans des dialectiques à n'en plus finir.

Donc, on restera sur bénéfice / risque, conformité à l'AMM. Est-ce qu'il y a une incitation à la dérive de pratiques qui sont les grandes guidelines ? On motivera, bien entendu, le refus, sur ces critères-là.

M. DIQUET : Le but de ma question est de savoir s'il peut y avoir des recours contre les refus.

M. MARANINCHI : Il peut y avoir des contentieux mais, disons que l'on a autorité pour le faire. Après, il peut y avoir des contentieux. Le tout, c'est que les contentieux ne soient pas trop pointillistes. Les contentieux seront surtout d'attitudes différentes entre les firmes. Il s'agit surtout de concurrence entre les firmes par rapport à leurs campagnes publicitaires. Donc, c'est important que l'attitude qui soit donnée, soit une attitude générale, et que l'on ne puisse pas argumenter. L'argumentaire, ce serait toujours de dire qu'avec telle firme, on était plus généreux qu'avec telle autre.

Le contrôle de la publicité est un grand sujet de société mais il fait partie, pour les professionnels de santé... Je vous rappelle que pour l'instant, sauf... il y a certainement des imperfections. Mais sur le contrôle de la publicité grand public, justement avec ces guidelines du contrôle, a priori, les attitudes ont changé. Il y a encore de la marge mais il faut que l'on soit très vigilant. Autre nouveauté – l'on travaille sur les produits de santé – les dispositifs médicaux seront soumis aussi, lorsqu'ils sont remboursables, à un contrôle de la publicité.

Nous avons vécu – je ne sais pas si vous y avez participé activement mais – des menaces ; l'intention d'une grande firme - qui fait des prothèses de genou (que je ne nommerai pas), qui a un champion de tennis (que je ne connais pas comme icône) et un film montrant qu'on peut jouer au tennis brillamment avec une prothèse de genou - de faire des spots publicitaires pendant Roland-Garros était une attitude scandaleuse. Ils avaient annoncé que de toute façon, l'Afssaps n'avait pas les moyens juridiques de s'y opposer ; ce qui était vrai.

On s'y est opposé quand même et avec le soutien de qui ? Le soutien des professionnels. C'est-à-dire que les chirurgiens orthopédistes ne trouvaient pas cela d'un goût excellent. C'était quand même un énorme mensonge, pour les gens qui regardaient Roland-Garros, de faire de la publicité pour une prothèse de genou, laissant croire qu'avec une prothèse de genou de cette marque, on pourrait devenir un grand champion de tennis. La firme s'est retirée aussi sur la pression des professionnels que nous avons suscités ; mais s'il fallait aller au contentieux, on y allait aussi.

C'est le monde de la pression et de la publicité. Maintenant, on a les moyens juridiques de s'y opposer, point final.

M. BOUR : Juste un tout petit mot, encore, pour revenir sur les marques ombrelles qui sont des marques qui font beaucoup de publicités. Est-ce que c'est éthique de vanter des produits qui posent problèmes ?

M. MARANINCHI : La réponse est non, bien sûr. Il ne faut pas vanter des... D'abord, les produits qui posent problème, notre premier devoir, c'est d'essayer de les supprimer du marché. S'ils posent vraiment des problèmes, là aussi, dans nos dispositions de contrôle de la publicité, une réévaluation bénéfice / risque décidée interrompra les campagnes publicitaires. On l'a fait par autorité jusqu'à présent mais l'on n'était pas bordé sur le plan juridique. Il est évident que... Quand vous décidez que l'on suive votre position, que l'on

lance une réunion bénéfice / risque, cela interrompt le processus de promotion que peut faire la firme auprès des professionnels.

M. VITTECOQ : Cela n'existait pas ?

M. MARANINCHI : Pas du tout.

C'est le législateur qui a rajouté ces mesures. Je n'y suis pour rien.

M. DETILLEUX : Brève remarque : dans l'ensemble, c'est une bonne critique en retour à une situation antérieure que nous avons connue. Pendant longtemps, le contrôle de la publicité a été a priori... De souvenir, l'expérience que j'en tire est que le contrôle de l'a priori, quand il est bien exercé, peut être beaucoup plus pédagogique que ne l'est le contrôle a posteriori qui ne sanctionne que de gros débordements ; alors que le contrôle a priori permet une véritable élaboration d'une doctrine. La suggestion que je fais est qu'on saisisse cette occasion pour reprendre cette doctrine et marquer davantage d'ambitions notamment dans la qualité et le respect du médicament. C'était souvent un de nos arguments de l'époque.

La publicité que vous proposez n'est pas respectueuse, n'est adaptée ni au médicament (le produit que c'est) ni aux professionnels. Ceci est largement abandonné. Je propose qu'on réfléchisse à nouveau aux ambitions d'une doctrine de qualité.

M. MARANINCHI : Quand je parle de guidelines qui ne doivent pas être trop étroits parce que sans cela, c'est notre manière de traduire une doctrine, bien évidemment, de bénéfice / risque AMM (pas plus, pas moins, pas d'allégations). On a affaire à des professionnels. Donc, les professionnels sont capables de lire des campagnes publicitaires qui leurs sont soumises avec attention. Donc, on doit veiller aussi, bien évidemment, au respect des principes que vous mentionnez.

Donc, c'est faisable. Simplement, il ne faut pas être pointilleux sur les 800 dossiers ou tentatives de support divers et variés. Cela a également beaucoup d'impact sur la presse; c'est un contrôle sur l'ensemble des documents.

M. MARZIN : Est-ce que cela concerne la publicité pour les cures thermales ? En ce moment, on entend beaucoup de publicités.

M. MARANINCHI : Je ne sais pas.

M. MARZIN : De publicités sur les cures thermales.

M. MARANINCHI : Pour moi, ce ne sont pas des produits de santé.

M. MARZIN : On entend en allant à telle cure thermale : « cela me permet de diminuer mes médicaments ». On peut le comprendre pour des anti-inflammatoires, c'est plutôt bénéfique ; mais on l'entend aussi pour les médicaments pour l'hypertension artérielle. Cela laisse croire que la cure thermale peut remplacer ou au moins diminuer la consommation de médicament ; ce qui, là, me paraît assez délétère.

M. CLAUDE : Non, mais c'est une vieille histoire.

M. MARANINCHI : Ce que dit la loi, c'est le contrôle a priori de la publicité pour les professionnels ; c'est-à-dire les documents que vous recevez, vous et d'autres. Nous parlons de cela. Après, il y a d'autres lois qui contrôlent ou pas, les allégations de santé qui sont très nombreuses. En dehors des médicaments, le contrôle et la répression sont, en effet, faits par la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) qui est capable d'exercer un contrôle et une répression occasionnellement rudes. Mais je suis d'accord.

M. MARZIN : Oui, mais, que cela ait un impact sur les médicaments ; les cures thermales sont remboursées par les assurances maladies.

M. MARANINCHI : Toute allégation de santé a un impact sur la santé et doit faire l'objet d'un contrôle. La loi ne dit pas qu'il y a un contrôle a priori sur ce domaine. C'est un domaine qui est traité globalement dans les allégations de santé qui sont fort nombreuses concernant les cures thermales. Les listes sont très longues ; mais c'est une bonne question.

Je pense que la discipline peut être une meilleure attitude sur le contrôle de la publicité pour les professionnels. Si c'est de la publicité pour les professionnels qui est farfelue ou fantaisiste, vous vous en moquez puisque vous la jetez à la poubelle. Mais on ne peut pas admettre non plus qu'il y ait des allégations dans la publicité pour les professionnels et après, s'opposer à ce qu'il y ait des allégations distribuées à la population générale.

Donc, notre contrôle s'exerce sur les produits de santé de façon directe ; prendre une attitude un peu plus digne et vertueuse devrait avoir des effets. L'effet balancier est qu'évidemment, la direction générale de la

santé couvre beaucoup plus largement toutes les allégations sur la santé ; ce qui peut peser plus... Pour ne pas qu'il y ait un effet report, bien évidemment.

M. LIARD : Nous avons encore trois dossiers à voir. Le prochain sur la liste est le Spasmag. C'est du magnésium et des levures qui sont associés dans le même produit.

C'est une demande de mise devant le comptoir, c'est-à-dire en automédication, en libre accès. Nous avons eu un petit problème. On a l'habitude du magnésium en libre accès qui ne posait pas de problème mais nous n'avons pas encore l'association levure et magnésium. Donc, nous avons examiné ce dossier et demandé au laboratoire Grimberg de nous donner quelques éléments justifiant l'association des deux principes actifs : levure et magnésium. Le laboratoire nous a répondu qu'il ne fallait pas tenir compte des levures, que ce n'était finalement pas très important, que ce qui importait, c'était le magnésium et qu'il fallait faire comme s'il n'y avait pas de levure dans le produit.

On n'a pas partagé cette vue optimiste des choses. Nous vous proposons au moins une... c'est un rejet. On avait proposé un avis défavorable à la modification du RCP conduisant à la mise en libre accès ; donc, un avis défavorable parce qu'il n'y a pas, pour nous, de justification de l'association de ces deux principes actifs.

Le produit existe déjà. Il est sur le marché mais il n'est pas devant le comptoir. Ils demandaient une modification de l'indication. Vous savez qu'on avait... c'est un vieux problème. C'est-à-dire que pour reprendre rapidement l'historique des magnésiums, l'indication qui était historiquement retenue était les carences magnésiennes avérées. Cela ne veut, en effet, pas dire grand-chose. On n'est quasiment pas capable de doser le magnésium qui est essentiellement intracellulaire. La seule façon de savoir s'il y a une carence magnésienne avérée est de faire une perfusion de magnésium, de mesurer ensuite dans les urines ce qui est excrété. Quand il y en a un peu moins, c'est qu'il en manquait et quand cela déborde, c'est qu'il y en avait.

C'est à peu près comme cela qu'on fait la mise en évidence des carences magnésiennes. C'est évidemment une indication qui ne pouvait pas être applicable en automédication. On avait, il y a quelques années ici, acté des modifications, accepté une modification de l'indication qui est : « l'association d'un certain nombre de symptômes suivants peut évoquer un déficit au magnésium (nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, trouble mineur du sommeil, manifestation d'anxiété telle que spasme digestif ou palpitation, crampe musculaire, fourmillement) ». C'était un ensemble d'éléments qui pouvait indiquer cela et qui est pour nous, maintenant, l'indication référence dans le domaine de l'automédication.

Là, le laboratoire nous demande d'abandonner son ancienne indication et de prendre celle-ci pour passer en libre accès. Mais encore une fois, nous considérons qu'il y a dans ce produit deux principes actifs : les levures et le magnésium ; et que l'on demande que soit justifiée l'association des deux produits.

Evidemment, c'est certainement compliqué mais... C'est sur ces éléments que nous proposons un avis défavorable.

M. VITTECOQ : On peut dire qu'on est d'accord avec l'avis défavorable. Ceci étant, la question qui est posée, elle est plus générale. C'est-à-dire c'est pourquoi ?

Est-ce que l'association que vous condamnez pour être devant le comptoir, à vrai dire elle peut être désavouée au titre de l'AMM ?

M. LIARD : Non, ce n'est pas l'objet de la demande.

M. ARMENGAUD : Avec une indication comme celle-là, on devrait peut-être tous être sur Spasmag parce que l'on a tous plus ou moins eu cela.

M. VITTECOQ : En tout cas, tous les membres de la commission devraient l'être. Je suis d'accord avec vous.

M. ARMENGAUD : On n'a plus d'irritabilité...

M. MARZIN : Un peu d'irritabilité, quelques troubles du sommeil.

M. VITTECOQ : Je propose en tout cas qu'on soit d'accord avec l'avis de votre groupe. Allez au-delà. On a peut-être d'autres sujets à traiter en priorité.

M. LIARD : Non, mais je pense qu'il ne faut pas aller au-delà. On ne va pas perdre du temps avec cela. On ne va pas revenir sur tout le débat du magnésium. Je suis prêt à en rediscuter, à refaire le débat là-dessus mais ce n'est pas l'objet.

Actuellement, on a une association de deux principes. Il est assez clair que probablement, initialement on sait que le magnésium c'est un irritant sur le plan digestif et que l'une des complications importantes c'est la

diarrhée ; le magnésium per os. Il était assez sans doute tentant pour un laboratoire d'ajouter quelque chose qui puisse limiter les effets indésirables digestifs. Cela a probablement été fait ainsi à l'origine.

Maintenant, il passe devant le comptoir, avec toujours deux principes actifs. Pour nous, ce produit n'est pas référencé (le magnésium l'est) comme pouvant passer devant le comptoir, mais l'association de ces deux principes actifs ne l'est pas. Donc, on demande logiquement à ce qu'il soit justifié. Il n'y a pas de justification qui nous soit apportée. Donc, en toute logique et en toute rigueur, on ne peut pas l'accepter.

M. GIROUD : Je me permettrai simplement de préciser qu'il n'y a qu'en France où le magnésium... Ce nombre d'indication est aussi ridicule que scandaleux.

M. LIARD : On est un pays toujours en pointe.

M. GIROUD : Oui, tout à fait. On a vu le résultat d'ailleurs.

M. CLAUDE : Il faut quand même se rappeler que l'histoire des levures. Il y a quarante ou cinquante ans, les levures étaient considérées comme un apport potentiel de vitamines du groupe B. Les vitamines du groupe B plus magnésium, cela faisait bien dans le tableau pharmacologique de l'époque, puisque la pharmacologie devait forcément donner naissance à de bons médicaments.

M. VITTECOQ : D'accord. Il y a un vraiment un consensus pour dire que cela ne passe pas devant le comptoir.

M. LIARD : Spedifen 400, c'est la même chose que le Nurofen que nous avons vu tout à l'heure. C'est l'ajout de l'indication migraine. Donc, c'était l'autre dossier d'un autre laboratoire mais, évidemment, les recommandations faites aux patients et les conseils d'éducation sanitaire sont harmonisés et ce seront les mêmes. D'ailleurs, ce seront les mêmes à l'avenir pour les autres formes d'ibuprofène qui peuvent demander l'ajout de cette indication s'ils le demandent. On harmonisera évidemment les conseils d'éducation sanitaire pour ces produits-là. C'est le cas pour celui-ci. Je vous propose, comme on l'a fait tout à l'heure pour le Nurofen, qu'on accorde l'ajout indication migraine pour Spedifen 400, avec le même tableau d'utilisation.

Ensuite, Surbronc ; je pense qu'on va avoir l'occasion de discuter un petit peu. Le Surbronc, pour les gens passionnés par ce dernier, je vous propose de nous reporter à la page 539 de notre document. On a plusieurs Surbronc à voir. Nous avons vu, au mois de mai 2010, le Surbronc qui demandait un certain nombre de modifications du RCP (qui ont été accordées par cette même commission, donc, on ne reviendra pas là-dessus) mais aussi, entre autres choses, que soit ajoutée la possibilité de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell avec lotion.

Au cours de la séance du 20 mai 2010 de la commission d'AMM, il avait été dit (notamment par M. RICHE) que dans le cadre d'un produit dont on ne connaît pas bien l'efficacité, si on devait ajouter les syndromes de Stevens-Johnson et les syndromes de Lyell, cela pouvait remettre en cause la balance bénéfique / risque de l'Ambroxol.

La raison pour laquelle nous l'avions accordé, c'est qu'il y a un certain nombre de mentions de ces effets potentiels qui est tout de même significatif ; ils sont relativement nombreux mais ils ne sont pas d'une imputabilité parfaitement établie. La pharmacovigilance n'a pas pu établir - c'est toujours dans le cadre de patients polymédiqués - formellement qu'il y avait un lien entre l'usage de l'Ambroxol et la survenue de ces syndromes cutanés.

Après avis du groupe dermatologie qui avait été consulté sur ce sujet, il avait été accordé la mention de très rares cas de lésions cutanées sévères de type syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell qui ont été rapportés chez les patients ayant reçu l'Ambroxol. Dans la plupart des cas, ces réactions peuvent s'expliquer par la sévérité de l'analyse sous-jacente ou par les traitements associés et du fait de traitements concomitants. L'imputabilité reste douteuse. L'apparition de lésions cutanées ou de muqueuses pendant le traitement doit néanmoins conduire, par mesure de précaution, à interrompre le traitement par Ambroxol.

Nous avons accepté cette mention-là après l'avis du groupe dermatologie, mais la commission d'AMM l'avait remis en cause et demandé à ce que soit réévalué le rapport bénéfique / risque.

A partir de là, je parle sous le contrôle de notre président car je n'étais pas en réunion du groupe interne de travail de bénéfique / risque et j'ai un petit peu de mal à suivre les éléments qui ont été proposés, ne serait-ce que sur un plan chronologique. Il semble qu'il y ait eu une réunion du 7 février 2011 qui conclut (c'est en gras en bas de la page 539) : il est proposé de refaire le point sur ce dossier lors de la prochaine réunion du groupe bénéfique / risque du 28 février 2011.

Le 28 février, il y est marqué : examen des données disponibles avant de reprogrammer le dossier à une réunion ultérieure. La réunion ultérieure, apparemment, se trouve avant puisque c'est une réunion du

4 février. Je suppose qu'il s'agit d'une erreur de date. La conclusion du groupe bénéfice / risque est de dire : on va redemander l'avis du groupe dermatologie. L'avis du groupe dermatologie nous redit la même chose que ce qu'il a dit précédemment, c'est-à-dire on vous propose l'ajout de la mention telle que je viens de la lire et telle qu'elle est libellée page 541.

Donc, nous en sommes là. Sommes-nous d'accord pour que figure cette mention en 4.4 ou est-ce que nous ne le sommes pas ? Je le soumetts à votre sagacité et à votre débat. C'est sorti de notre groupe, on n'est plus dans le cadre du groupe PMF.

M. VITTECOQ : Je crois me souvenir, dans la chronologie (il va falloir reprendre les dates), qu'il y avait entre autres une chose qui s'est passée entre temps ; c'était les assises du médicament où j'ai découvert qu'il y avait une association de patients victimes de toxicités cutanées spécifiques et du syndrome de Lyell en particulier qui était très interventionniste - M. DETILLEUX, vous vous en souvenez – dans notre groupe, extrêmement interventionniste et très bien...

M. DETILLEUX: On continue d'être informé de la suite.

M. VITTECOQ : C'est la seule source que j'ai de toutes informations post-assises, à travers cette association-là dont un des présidents ou conseillers est un éminent dermatologue qui était d'ailleurs expert de l'agence pendant fort longtemps. Sur ce sujet-là, est-ce que cette association a été consultée ? Dans le futur, je ne sais pas quelle place prendront les associations de patients dans nos débats mais en tout cas, le débat qu'on a là, serait radicalement différent s'ils étaient présents. Cela ne veut pas dire qu'il faut les prendre forcément comme seul interlocuteur libre parce qu'à mon avis, si on leur demande, je vois assez ce qu'ils vont dire. C'est-à-dire que s'il y a la moindre doute, il ne faut pas le laisser en PMF.

Surtout pour le bénéfice que cela représente ; donc, à mon avis, il y a une réflexion à avoir au niveau de la direction concernant l'avis des consommateurs sur ces sujets.

M. BOUR : Pour se résumer en fait, c'est un parapluie en 5.3 pour un médicament en marque ombrelle. C'est cela ?

M. TRENQUE : Pourquoi en 5.3 ?

M. BOUR : Il n'est pas en 4.8. C'est un médicament en marque ombrelle et c'est un parapluie. Qu'est-ce que cela veut dire ? C'est un parapluie. Parce que l'on dit : voilà, il y a peut-être un syndrome de Lyell et l'imputabilité ne tient pas la route.

M. GIROUD : Cela rappelle autre chose.

M. BOUR : C'est contradictoire. On a toujours dit qu'on mettait en 4.8 des éléments qui étaient au moins avérés avec une certaine fréquence. Là, c'est un parapluie.

On court tout de même au ridicule. Mettre - pour un produit qui n'a aucune efficacité connue, validée - un effet indésirable de ce type-là avec un taux de mortalité qui est tout de même non négligeable, c'est impensable. Si on va voter, je vote contre...

M. TRENQUE : Dans la plupart des cas, ces réactions peuvent s'expliquer. Cependant, on sous-entend par là qu'il y a des réactions qui sont imputables au Surbronc. Si on met dans la plupart des cas... Donc, je rejoins tout à fait la position de Michel BOUR et de Christian RICHE : le libellé reconnaît qu'on a des effets indésirables de ce type-là. Cela remet complètement en cause le bénéfice / risque de cette molécule.

M. GIROUD : Il faut demander une réévaluation de ce produit puisque la HAS a, en plus, donné un avis défavorable. C'est considéré comme insuffisant.

M. ALBIN : C'est un SMRI mais sur la voie IV. J'étais en train de regarder, l'effet indésirable céphalée est bien noté, par contre, avec le syndrome de Lyell, l'avis date de 2006 ; mais ce n'est pas la voie orale.

M. BERGMANN : Il ne faut pas espérer pour entreprendre, ni réussir pour persévérer. Il est inutile qu'on nous demande de faire des évaluations du rapport bénéfice / risque tant qu'on n'aura pas défini une politique de santé. Que ceux qui font la politique disent à ceux qui font la technique quels sont les objectifs de l'AMM ? Quelles sont les cibles ? Quelles sont les missions ? À ce moment-là, on appliquera. Mais de nous faire faire ce qu'on est en train de nous faire faire, c'est-à-dire tirer sur celui qui passait par là, un petit coup de Surbronc, un petit coup de magnésium, un petit coup d'ART 44, 40, 50, n'est pas une politique de santé. C'est-à-dire – à la limite on peut le faire, on l'a fait depuis longtemps et on peut continuer à le faire – que puisque notre objectif est d'empêcher les crises sanitaires, ce n'est pas comme cela qu'on y arrivera.

Réfléchissons, analysons, priorisons et demandons aux techniciens de faire leur travail technique. Mais de voir passer des choses comme cela – comme on le voit depuis ce matin et depuis plusieurs mercredi – n'a pas de productivité face aux missions qu'on veut nous donner.

M. ALBIN : Une autre précision : je regarde... Le comprimé est aussi déremboursé depuis 2005. Donc, per os et IV.

M. VITTECOQ : Je ne suis pas complètement d'accord avec la façon dont vous le présentez M. BERGMANN. Je m'en souviens très bien, il est fait référence – et M. LIARD l'a dit – sur l'avis du président puisqu'on a marqué dans le compte rendu le... Je me souviens avoir bloqué là-dessus. C'est-à-dire que sur le fond, je suis resté sur l'avis de la commission d'AMM de l'époque qui était : on n'y croyait pas.

Je ne parle pas de l'efficacité du produit - c'est autre chose – je parle du risque ; j'ai le sentiment que les membres de la commission n'y croyaient pas. Mais on est acculé par l'industriel qui sans certitude souhaitait marquer cette information. Donc, ça existe ou ça n'existe pas. Si ça existe, pour moi, je me souviendrais, là, de ce que j'ai dit à l'époque : cela ne peut pas être en automédication. Cela ne peut pas y être ou alors ou cela définit une loi qu'il fallait étudier, ça n'existe pas...

M. BERGMANN : Mais c'est accepter que les AINS soient en automédication. Tout le monde connaît la toxicité cutanée, rénale, allergique des AINS. On sait très bien qu'on a plein de médicaments d'automédication qui peuvent entraîner des complications mortelles. Donc, ce n'est pas comme ça qu'il faut raisonner.

M. VITTECOQ : La différence que je vois entre AINS et Surbronc c'est qu'on ne va pas, à mon avis, dire que les AINS ne servent à rien. Mais c'est pour cela que – j'insiste – l'avis des patients, sur ce type de problématique comme cela – pour moi – paraît essentiel.

M. BERGMANN : Depuis la jurisprudence Tanakan, nous sommes faits comme des rats. Nous avons accepté un rapport bénéfice / risque défavorable pour un médicament qui n'avait ni bénéfice ni risque. Nous avons ouvert la boîte de Pandore. Nous ne pourrions plus avancer tant que nous n'aurons pas réfléchi – nous ou d'autres – à une politique de santé.

M. LIARD : Simplement pour votre information, nous avons en automédication, c'est-à-dire devant le comptoir, l'Acétylcystéine mais pas l'Ambroxol que nous n'avons jamais accepté devant le comptoir. Simplement, pour des raisons historiques, c'est en PMF. Donc pour nous, ce n'est pas un produit d'automédication, c'est simplement un produit de prescription médicale facultative.

M. VITTECOQ : Je repose la question parce qu'il faut qu'on... Bien entendu, sans arrêt reviennent des choses qui sont anciennes et puis comme on a dit avant, c'est difficile, on a l'air de se désavouer.

Première question à répondre – je pense que c'est comme ça que l'expertise doit fonctionner – la commission, au jour d'aujourd'hui, est-elle convaincue qu'il y a un risque de Stevens-Johnson avec ce produit ? On répond à la question, on vote. Il existe ou il n'existe pas. S'il existe, ensuite vient le deuxième point qui est : quelle attitude à avoir par rapport à ce risque ?

Je ne suis pas sûr que la pharmacovigilance ait complètement clarifié ces choses. On voit bien que ça passe du groupe dermato...

M. BERGMANN : La pharmacovigilance, elle nous dit : il y a des cas, mais dans la plupart des cas, ces réactions peuvent s'expliquer par la sévérité de la maladie ou par les traitements associés... C'est déjà une phrase un peu bizarre. Cela sous-entend qu'une maladie sévère entraîne des Stevens-Johnson. C'est un peu bizarre, on parle de traitements associés ; autrement dit, on ne sait pas. On dit, la plupart des cas, on ne sait pas si c'est 100% ou 99%. On a une phrase mi-figue, mi-raisin en disant : oui, il y en a mais on ne pense pas qu'ils soient imputables. Donc la PV va dire qu'elle ne sait pas ; elle nous passe la patate chaude et nous on ne sait pas non plus. Après, quand on ne sait pas, on se retourne vers ceux qui font de la politique ; ils disent où est-ce que vous voulez être ? Est-ce que vous voulez être très dur et hyper sécuritaire ? A ce moment-là c'est clair, il faut tout mettre et tout retirer ; ou bien, on peut accepter que des AINS tuent en automédication parce que ce sont des médicaments hyper efficaces. A ce moment-là, on sait ranger les risques et les bénéfices. Mais on ne sait pas fixer les limites de l'autorisation de mise sur le marché, car c'est une décision politique.

M. BOUR : Il y a un groupe européen de dermatologie de bulle qui siège depuis un certain nombre d'années et qui travaille pour la commission européenne. Il faut leur demander si Ambroxol fait partie ou pas des produits qui donnent des bulles. On aura la solution. Ils recueillent systématiquement tous les Lyell et tous les Stevens-Johnson d'Europe.

M. CLAUDE : Mais le produit est commercialisé dans l'Europe entière ?

M. BOUR : La France fait partie de l'Europe quand même.

M. GIROUD : Dans peu de pays, l'Ambroxol...

M. VITTECOQ : Je propose qu'on fasse un sursis à statuer, qu'on demande l'avis de ce groupe-là.

Mais j'insiste un peu, l'avis des consommateurs sur le sujet m'intéresse. Pour définir une politique sur les enjeux comme ça, les consommateurs devraient être interpellés.

M. GIROUD : Le problème, à mon avis, qu'il faut également savoir est que le Surbronc est donc la substance de référence mais il y a 20 génériques sur l'Ambroxol. C'est quand même intéressant.

M. VITTECOQ : Samir, je ne sais pas si vous vous en souvenez, on avait dit qu'on demandait un autre avis à un spécialiste du Lyell ; mais après, apparaît le groupe dermatologie ; et on pensait à un spécialiste en particulier. On lui a demandé son avis ou pas ?

M. MARZIN : Est-ce que les autres effets secondaires ne sont pas suffisants ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je n'ai pas le souvenir d'un expert particulier. Ce qui est éventuellement intéressant, c'est concernant le Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) au niveau européen. Vérifiez si ça fait partie de cette liste-là. On a eu d'autres principes actifs qu'on est en train de regarder actuellement et qui vont nous servir dans notre évaluation bénéfice / risque. Effectivement, c'est ce qu'on peut faire. Mais je pourrais poser la semaine prochaine la question éventuellement à un autre expert plus poussé. Ce n'était pas moi qui ai été en charge de ce dossier. Donc, je ne me souviens pas exactement à quel expert en a-t-on parlé.

M. BERGMANN : Je rappelle que RegiSCAR n'a pas réussi à retrouver les dix-sept cas de DRESS syndromes dus au le protelos quand on l'a interrogé.

M. VITTECOQ : Donc, sursis à statuer ?

M. DETILLEUX : On aurait tous dû plaider en faveur de l'adoption du libellé peut-être à deux mots différents. Cela constitue un progrès par rapport à la situation existante. Mais il est clair que cela ne constitue en aucune façon une bonne solution définitive. Je suis très intéressé par les remarques de M. BERGMANN. La raison pour laquelle je continue à participer, quand je le peux à ce groupe, en dépit de décisions que je trouve extrêmement contestables et des progrès que je trouve quasiment nuls, c'est qu'à chaque fois, cela permet de montrer à quel degré nous sommes piégés par l'absence de politique cohérente et l'absence de volonté d'y mettre de l'ordre. A chaque fois ou presque, ce sont les questions bien plus vastes qui sont posées. On avait vu trois, quatre exemples aujourd'hui. Il faut en tenir compte. On ne peut pas continuer à prendre dans ce domaine en particulier des décisions contestables, partielles, insatisfaisantes, sans remettre sur le chantier un tas de problèmes et notamment des AMM.

M. VITTECOQ : M. DETILLEUX, on ne peut être que d'accord avec ce que vous dites. Moi, je suis sorti triste des assises du médicament parce que je pensais qu'au moins les assises du médicament allaient nous permettre d'avancer sur un certain nombre de points. D'ailleurs souvenez-vous, dans notre groupe nous avons évoqué tout ce que je dis là. Je crois même avoir évoqué le rôle des associations de patients de l'automédication des produits - puisque tout est enregistré normalement - qui donnent des Lyell... j'ai voulu en faire un point de débat dans le groupe un. Qu'est-ce qui en est sorti ? Sommes-nous seuls ? C'est tout. La politique, je suis désolé, on l'a fait. Donc, j'ai envie de dire que sur ce dossier-là – je le dis tant que je suis président – je n'avancerai pas tant que je n'aurai pas entendu le point de vue de l'association de patients. Je veux savoir qu'est-ce qu'ils pensent ?

Je pense qu'il faut prendre deux types d'associations. Bien entendu, prendre celle-là c'est une instruction à charge mais à mon avis, il faut un autre pendant... je ne sais pas comment.

M. DETILLEUX : Absence d'intérêt thérapeutique démontrée : doute – fut-il minime : conclusion : retrait du marché.

M. LIARD : La décision ne peut être prise que par la commission, effectivement, sur ce sujet-là. Donc, je crois comprendre qu'on fait un sursis à statuer en attendant de consulter les patients et, éventuellement, l'avis du groupe bulle européen. Si j'ai bien compris et...

M. VITTECOQ : Le groupe bulle européen est intéressant parce que si jamais ils disent Surbronc... enfin, Ambroxol est dans la liste, le problème est réglé à ce moment-là. C'est ce que je comprends. Si par contre ils disent Ambroxol on ne sait pas ce que c'est., la question n'est pas résolue

M. LIARD : Je suis d'accord mais, du coup, à quoi nous sert l'avis des patients ?

M. MARZIN : Oui. Donc, c'est le groupe bulle, puis les...

M. VITTECOQ : Mais l'avis des patients émerge parce que, tout d'un coup, les industriels qui vendent ces médicaments ont voulu dire : on veut marquer ça même – on est sûr qu'il n'y en a pas mais – enfin, on veut le marquer. Si on le marque, écoutez...

M. BONGRAND : S'ils le marquent c'est que ça existe.

M. LIARD : Mais les patients, on connaît leur position. Ils vont dire : non mais attendez, on ne peut pas accepter qu'il y ait le moindre risque et puis on n'en veut pas. Cela veut dire qu'on aura pris une décision contre l'avis des patients.

M. VITTECOQ : Dès que vous avez mis les patients dans l'histoire, vous êtes sur des enjeux politiques – comme le disait M. BERGMANN – d'une politique de santé. Ce ne sont pas les docteurs qui la font. C'est collectif.

M. GARDETTE : L'autre élément que je retiens, c'est que les descriptions des cas de Lyell potentiel que l'on a sont trop imprécises pour que l'on puisse en faire une idée complète. Donc, je souhaiterais que l'on puisse avoir également une revue approfondie de ces cas de manière à avoir une vision complète, si ce n'est décisive, de la situation.

M. LIARD : Ce travail a été fait par la pharmacovigilance en principe. On leur demande qu'ils viennent nous présenter ce travail-là ?

M. VITTECOQ : Alors, on revoit le dossier complètement.

M. RICHE : L'Europe a une méthode d'étudier ce type de problème très particulier. Ils ont fait une publication il y a à peu près deux ans ou quelque chose comme cela, sur comment... Je serais curieux de savoir si le dossier a été vu suivant cette méthode car en dehors même de savoir si le groupe l'a mis dans sa liste. Il peut ne pas l'avoir mis parce qu'effectivement, c'est très franco-français ou quelque chose comme cela. Mais l'on pourrait peut-être revoir sérieusement cette problématique pour ne pas rester sur des choses écrites, que ce soit la HAS... C'est complètement incohérent, là.

M. LIARD : Je n'en ai plus qu'un. Titanoréine à la lidocaïne à 2% dans les hémorroïdes. C'est pour les gens qui sont assis depuis longtemps. On avait déjà vu ce produit, on avait demandé un certain nombre de précisions. Finalement, on leur a demandé de compléter les rubriques du RCP qui étaient quasiment toutes vides. Ceci a été fait. On a un tout petit problème de forme concernant le 4.8 sur les effets indésirables parce qu'ils ne l'ont pas complété. Du coup, on voudrait bien qu'ils complètent ces données-là. En revanche, ils nous ont complété le 5.1, le 5.2 ; c'est page 595.

Donc, anesthésique local, topique en proctologie. puis, les propriétés pharmacocinétiques. Mais cette fois-ci, on voudrait bien que cela fasse l'objet d'une demande spécifique et que ce soit argumenté concernant ce qui est ajouté en 5.1, 5.2. En attendant que soient argumentés ces éléments-là, on vous propose une mesure d'instructions.

M. VITTECOQ : M. LIARD, merci beaucoup pour votre contribution à la santé publique.

M. THERY : Juste un mot. Je voudrais revenir sur ce que disait M. BERGMANN à propos du Ginkgo qui lui donne des états d'âme parce qu'il n'y a pas de façon de faire. Mais, je rappelle quand même que le Ginkgo, c'est exactement comme le persil en branche ou la feuille de laitue ; ce n'est pas efficace et ce n'est pas dangereux. Donc, ce n'est pas un médicament. Ici, on juge les médicaments. Dès l'instant où ce n'est pas un médicament, on n'a pas à se poser de problème du tout.

M. BERGMANN : Cela ne pose aucun problème. Cela fait simplement jurisprudence. Je suis entièrement d'accord pour qu'on n'ait pas d'AMM pour le Ginkgo. Le problème c'est qu'on a ouvert la boîte de pandore de 1 000 ou 2 000 produits dans le Vidal.

M. THERY : On n'a rien ouvert du tout puisqu'on ne juge que les médicaments et on ne juge pas les non-médicaments.

M. BERGMANN : Oui, mais les non-médicaments avec AMM, il y en a des centaines.

▪ Médicaments en dermatologie

Evaluateur de l'Afssaps : J'ai deux produits, assez rapide, donc deux variations de type II. Un concernant le Nerisalic qui est une association d'un corticoïde, le diflucortoline et...

Evaluateur de l'Afssaps : Stop. S'il vous plaît. On fait quel dossier ?

Evaluateur de l'Afssaps : Nerisalic.

Evaluateur de l'Afssaps : Alors, il faut que M. LIARD et M. CLAUDE sortent de la salle, s'il vous plaît.

Evaluateur de l'Afssaps : Donc, je disais deux variations de type II. Nerisalic des laboratoires Bayer, qui est une association d'un corticoïde, le diflucortoline et l'acide salicylique ; ils demandent une modification de la rubrique 4.4 : mises en garde et précautions d'emploi en rajoutant une information qui, effectivement, manquait dans ce RCP, indiquant que l'utilisation sur des grandes surfaces corporelles ou pendant une période prolongée, en particulier sous occlusion, augmente de façon importante le risque d'effets indésirables. Donc, là, c'est un avis favorable.

Ils souhaitaient également rajouter dans le 4.4 et le 4.8 le glaucome. Là, effectivement, on module un temps soit peu la formulation puisqu'aucun cas de glaucome n'a été observé avec ces spécialités, mais plutôt des hypertopies oculaires ; donc, avis favorable, sous réserve de cette modification.

Puis, modification du terme dépigmentation par décoloration cutanée.

Donc, des avis favorables.

Seule une mesure d'instructions est émise sur la rubrique 5.3 car les données de génotoxicité cancérogénèse n'ont pas été fournies donc, le groupe demande que ces données soient fournies.

Le deuxième produit, c'est l'Eclaran, donc, du peroxyde de benzoyle dans l'indication acné où la firme a souhaité rajouter : dermatite de contact ; donc, avis favorable.

Egalement, en parallèle, il y avait un REx qui modifiait les autres rubriques 4.5, 4.6, 4.7 et 5.3 qui ont été mises à jour ; donc, rien de particulier.

▪ **Modification pharmaceutique**

Mme ANDRIEU : Pour la partie pharmaceutique, je ne vous parlerai que de quelques dossiers. Fluconazole Renaudin, il faut que je revois avec les personnes qui ont en charge le groupe nouvelle demande parce qu'il y a un problème d'avis dans la présentation. Donc, c'est à revoir.

Il y a un relevé d'avis partiel de la réunion 799. Il faut le sortir de la commission parce que l'avis manque. Je ne sais pas ce qui s'est passé, donc, je verrai avec les personnes, qu'on refasse cela une prochaine fois. Donc, 799, groupe de travail pharmaceutique, il faudra le reprendre.

▪ **Médicaments génériques**

Mme ANDRIEU : Ce que je voulais vous citer à titre d'exemple dans l'ensemble des nombreux dossiers que l'on a à voir, certainement ceux qui sont les plus révélateurs.

Groupe générique. Vous voyez qu'il y a une fraction flavonoïque purifiée, c'est à dire un générique du Daflon qui vient de recevoir un avis favorable. C'est un dossier qui est passé en groupe générique avec une étude pharmacocinétique, alors que jusqu'à présent, souvent, on estimait que la pharmacocinétique, par rapport à la fraction flavonoïque, n'était pas possible. Donc, aujourd'hui, c'est quelque chose qui se fait. Cela a été réalisé par une équipe en Espagne. Il y a eu une inspection de l'étude qui a été faite par l'inspection espagnole et donc, la qualité de l'étude a été reconnue. Nous, sur un plan français (puisque c'est un dossier qu'on a vu dans le cadre d'une procédure générique nationale), c'est un avis favorable, aujourd'hui, pour ce dossier. Donc, je pense que c'est l'un des premiers.

Un autre exemple de dossier que je voulais vous présenter, c'est un dossier sur un médicament générique, Tétrazépam. C'est un dossier qui est en rejet aujourd'hui. Pourquoi ? Parce que le laboratoire faisait une demande de médicament générique sans faire d'étude de bioéquivalence, basée sur des données de solubilité du principe actif. Donc, les données de solubilité du principe actif ne nous semblaient pas satisfaisantes. D'autre part, le dossier manquait de données sur l'absorption digestive de cette molécule. Donc, cela a été un rejet pour ce dossier générique.

M. VITTECOQ : D'accord. Buprénorphine générique, ce n'est pas...

Mme ANDRIEU : On a, effectivement, évalué beaucoup de dossiers du Buprénorphine générique.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a, à l'heure actuelle, le générique du Buprénorphine ?

Mme ANDRIEU : Alors, déjà commercialisé, je ne sais pas mais on en voit très souvent. Ce sont des dossiers pour lesquels on a des études pharmacocinétiques de bioéquivalence, faites sur le faible dosage.

Alors, à chaque fois, la pharmacovigilance intervient pour que les présentations soient faites de façon correcte. pour éviter tout ce qui est mésusage. Il y a un alignement qui est fait.

M. VITTECOQ : J'imagine que les génériques du Buprénorphine sont également des dossiers suivis par l'équipe des Stupéfiants et psychotropes?

Je pense, oui. D'accord.

OK. Après, qu'est-ce qu'on a d'autre ? Si vous êtes d'accord, le reste de l'ordre du jour est approuvé à l'unanimité des membres présents.

Je vous remercie beaucoup de votre présence.

La séance de la commission d'autorisation de mise sur le marché est levée à 12 heures 18 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :
M. Daniel VITTECOQ

Vice-président :
Mme Véronique ANDRIEU
M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES

MEMBRES SUPPLEANTS

M. Jean BERNADOU

M. Didier ARMENGAUD

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Michel BIOUS

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Michel DETILLEUX

M. Bertrand DIQUET

M. Jean DOUCET

Mme Anne GAYOT

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Daniel MARZIN

M. Charles MASSON

M. Bernard ROUVEIX

M. Philippe MAINCENT

M. Claude THERY

Mme Marie-Christine 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. Jean-Roger CLAUDE

PRESIDENTS DE COMMISSIONS

Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN

Membres de droit

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

M. Dominique MARANINCHI

M. Jean GARDETTE

M. David MORELLE en remplacement de M. Jean GARDETTE lorsque celui-ci est sorti.