

Commission d'AMM du 24 mars 2011

VERBATIM

M. VITTECOQ : Aujourd'hui, la commission d'AMM se réunit après la sortie d'un rapport un peu sulfureux, dont j'imagine que si vous ne l'avez pas lu, vous avez au moins vu les coupures de presse. D'ailleurs, elles étaient certainement suffisantes. J'imagine que vous avez des commentaires ou un sentiment à exprimer. En tous cas, la douleur, personnellement, est importante et inacceptable pour tous les acteurs de l'agence internes et externes. Ce rapport ne s'inscrit absolument pas dans la philosophie des gens qui sont experts, parce que la grande caractéristique des experts, c'est le respect. Je trouve que ce qui s'exprime là-dedans, c'est un irrespect total et d'ailleurs, une méconnaissance complète de la problématique puisque les membres de la commission d'AMM n'ont même pas été auditionnés.

A mon sens, la difficulté avec ce rapport se situe à un niveau politique puisque, somme toute, si vraiment notre commission est aussi nulle que ça, je ne comprends pas pourquoi on ne nous a pas dit qu'aujourd'hui, il ne fallait pas se réunir. Toutes les décisions que vous allez prendre aujourd'hui et celles de la dernière fois d'ailleurs pourraient être complètement détruites par le fait que nous sommes incompetents.

M. MARININCHI : Je suis content d'être avec vous encore et de rester avec vous encore. Mon mot d'introduction pour vous saluer, pour vous remercier, pour vous témoigner de mon respect. Ce n'est pas la première fois, mais je le renouvellerai.

Je n'ai pas l'habitude de hurler avec les loups et de taper contre les animaux éventuellement nuisibles. Je n'ai effectivement pas de commentaire à faire sur ce rapport et je me refuse à en faire en tant que directeur général de l'AFSSAPS. Qu'est-ce qui se passe ? Je sais que vous êtes humiliés, que l'AFSSAPS est humiliée et je suis humilié puisque je porte la responsabilité de l'AFSSAPS. Humilié, tout est relatif. Toute personne a le droit d'afficher ses opinions avec des arguments qui sont les siens. Si ces personnes appartiennent ou ont appartenu au monde hospitalo-universitaire ou à l'université, il appartient à l'université de juger la qualité de leurs propos et de leur expertise.

Moi, j'ai une chose à vous dire. Je suis attaché au fonctionnement de cette institution. Je suis attaché à la qualité de l'expertise. Je suis attaché à la qualité des experts qui siègent ici. Je suis attaché aux décisions que nous prenons et que nous prenons dans l'intérêt général pour offrir à l'ensemble de la population des biens de santé. Et nous le faisons avec intégrité. C'est difficile. Ça se fait sous des regards bizarres, fallacieux, naïfs. Par rapport à ce que dit Daniel, il faut rester digne, parce que la dignité, ce n'est pas partagé par tout le monde manifestement. Il faut rester digne. Il vous appartient de répondre si vous voulez, mais, moi, j'ai refusé de faire une réponse. J'ai fait des commentaires pour dire : « On travaille. On a travaillé dans le passé, on travaille encore et on travaille dans le futur ». Donc, notre réponse, elle est aujourd'hui. Elle est aujourd'hui puisque manifestement, il y a des gens qui n'ont pas bien compris (il n'y a pas que ces deux personnes) la responsabilité qui s'exerce ici, qui est d'évaluer le bénéfice-risque de produits de santé distribués à la population française et de prendre des responsabilités à ce niveau-là. Donc, il est normal que Tintin et le Capitaine Haddock aient leur opinion sur la réorganisation du monde. Simplement, nous, on exerce une responsabilité et, moi, je l'exerce et j'engage ma responsabilité avec vous.

Que la commission d'AMM, que d'autres commissions évoluent dans le futur, pourquoi pas ? Et puis, c'est sûr : vous êtes un peu empêchés, nous sommes un peu empêchés d'exercer complètement notre mission par des textes qui nous jugulent dans un certain nombre de domaines, mais je voudrais rappeler que notre mission générale est d'assurer la responsabilité de l'évaluation du bénéfice-risque des produits de santé distribués sur le territoire à toute la population ; et tous les produits de santé.

Je voudrais que dans cette commission, dans les autres et dans le futur, avant que les modalités de fonctionnement de cette agence n'évoluent éventuellement, si les parlementaires en décident ainsi (j'en dirai quelques mots quand même) nous démontrions par la pratique, et avec une pratique de plus en plus explicite, que ce que nous faisons est clair, transparent, efficace et utile, et que non seulement, nous n'en rougissons pas, mais nous en sommes fiers. Il appartiendra ensuite à la représentation nationale dont nous sommes partie prenante de décider un certain nombre d'évolutions. Ces évolutions seront tracées à partir de très nombreux éléments : les rapports naïfs, les mouvements de presse, les rapports de commissions parlementaires qui ne sont pas trop dédiées au futur. Les parlementaires s'intéressent à l'histoire du MEDIATOR. Moi, je ne connais pas encore bien ce médicament puisqu'il n'est pas sur le marché. C'est bien ça ? Je pense que nous devons beaucoup nous occuper du MEDIATOR pour montrer que nous devons être un référent dans la prise en charge des patients qui ont pris du MEDIATOR. Et donc, je m'engage quand même à ce que toute notre agence soit extrêmement proactive – les malades, les médecins, l'entourage – pour que nous leur offrions les meilleures recommandations de prise en charge, de compréhension et ce n'est pas simple, bien évidemment, dans une histoire de tempête. Le reste appartient au passé.

Le Ministre de la Santé m'a demandé de prendre cette responsabilité. Je l'assume et je l'assume pleinement avec deux missions :

- rétablir la confiance (moi, j'ai besoin de votre confiance d'abord et j'entends bien la mériter) la confiance vis-à-vis de ses pairs, vis-à-vis de la population, vis-à-vis du système du médicament qui a été ébranlée par cette crise, entre autres, ce n'est pas la première ;
- et de prendre des mesures pour que ce qui s'est passé à travers le MEDIATOR, et aussi d'autres histoires, ne se renouvèle plus.

C'est ma feuille de route, mais c'est la feuille de route de tous les commissionnaires divers et variés qui travaillent dans divers groupes, notamment au niveau des Assises du Médicament où l'AFSSAPS ne se présente pas avec une posture institutionnelle. Je tiens à vous le dire : laissons les institutions faire le jeu des mécanos. Parlons de la relation bénéfice-risque des produits de santé dans notre pays et de la meilleure manière de la traiter et de l'évaluer dans ses diverses phases, avant la mise sur le marché, au moment de la mise sur le marché, après sa mise sur le marché. Et notre responsabilité, du moins celle que je considère qui est la mienne et que nous partageons puisque je n'agis que sous votre impulsion et vos décisions ou vos recommandations, est de faire ce travail et de mobiliser toutes nos ressources internes et externes, expertises internes et externes, pour répondre avec dignité, régularité et équité ; et ce n'est pas simple.

Donc, je ne fais pas de commentaire sur les propositions qui ont traîné dans ce rapport. Je voudrais quand même lever un certain nombre de malentendus puisqu'ils sont publics. Le Ministre de la Santé a lancé les Assises du Médicament devant beaucoup de monde, certains d'entre vous étaient présents, et il a invité à un grand débat dans les assises. Ayant vécu ça dans un autre contexte, ça ressemble un peu au Grenelle de l'Environnement, c'est-à-dire c'est le mélange de diverses parties prenantes : des naïfs, des militants, des spécialistes, des organismes de l'Etat. L'Etat doit se tenir en retrait dans ce genre de débat, à priori, et plutôt écouter. Les parties prenantes s'expriment (ou ceux qui ont quelque chose à dire) pour que la synthèse qui sera proposée par le rapporteur, Edouard COUTY, au ministre traduise au mieux les opinions et les propositions. Il se trouve que messieurs EVEN et DEBRE n'ont pas souhaité participer aux Assises du Médicament (auxquelles ils étaient naturellement invités par le Ministre de la Santé) et ont souhaité faire eux-mêmes leur propre analyse de la situation avec quelques auditions individuelles et les connaissances dont ils étaient porteurs depuis de nombreuses années. Et donc, ils ont remis leur rapport au Président de la République, au Ministre de la Santé, beaucoup à la presse. Maintenant, c'est le rapport de deux personnes, c'est une contribution dont vous apprécierez la qualité, je suis sûr, mais ce n'est pas sur commande et ça ne va pas dicter la politique de santé du médicament. C'est une contribution comme une autre, la Mutualité en fait, Prescrire en fait... le débat démocratique se fait, puis on va siffler la fin de la partie, bientôt, au mois de mai. Et de toutes ces contributions, va devoir s'engager un débat sur les décisions de mesures éventuelles pour améliorer notre politique du médicament.

Ce que j'entends, et c'était ma feuille de route donnée par le ministre sous l'autorité du Président de la République, parce que j'ai été nommé par le Président de la République directement, c'est qu'il faut renforcer le rôle de l'agence dite « AFSSAPS » qui n'a pas la capacité d'exercer son autorité dans tous les domaines. Il faut éclaircir les zones de difficulté que nous rencontrons par rapport à la régulation européenne, par rapport au droit du commerce, par rapport au suivi de la distribution des médicaments mis sur le marché. Ça, c'est clair. Ne vous inquiétez pas, ça va se faire avec vous. La commission d'AMM est forcément souveraine, ça restera la plus importante dans le dispositif du médicament parce que c'est quand même l'entrée dans le monde du médicament et bien au-delà.

Deux mots sur l'expertise, parce que je m'adresse à des experts. Beaucoup de gens travaillent sur l'expertise, j'ai vécu ça dans le Grenelle de l'Environnement. Certains proposaient de faire une agence d'expertise pure qui soit experte en tout et sans avoir de connaissance ni de conflit d'intérêts. Donc, c'était « métier expert tous azimuts ». Ça ne correspond pas tout à fait à ma conception de l'intégrité de l'expertise. L'intégrité de l'expertise consiste à savoir en quoi on est expert. Est-ce qu'on accepte la contradiction ? Parce que si les décisions étaient si faciles à prendre, on n'aurait pas besoin d'expertises variées, multidisciplinaires et contradictoires. Donc, on a beaucoup gaussé sur l'evidence based medicine, mais une fois que la médecine est évidente et sur des bases évidentes, ça veut dire que c'est fini. En gros, si on ne le fait pas, c'est carrément opposable à une très mauvaise pratique. Et nous, notre travail, c'est d'offrir la relation bénéfice-risque en situation d'incertitude. On est fier de le faire. C'est un métier difficile. On est houspillés, vous êtes houspillés par nos collègues, par nos mandants, par la société. Donc, c'est toujours un métier difficile d'être expert.

Deuxième point, excusez-moi si je suis un peu long, mais j'ai rarement l'occasion de m'adresser à vous et surtout je m'adresse à vous dans une attitude prospective. Nous vivons dans la culture de l'insécurité et du risque. Le pendant de l'insécurité et du risque, c'est le bénéfice et c'est le bien. Donc, nous offrons des biens de santé et pour offrir des biens de santé, il faut qu'on limite les risques que peuvent encourir les personnes qui les reçoivent. Je voudrais qu'on garde quand même cette pratique et cette philosophie, et je sais que vous l'avez et que vous la pratiquez. Les risques, ça se hiérarchise. La bonne nouvelle, qui pour vous n'est pas un scoop, mais qui est quand même mieux comprise par nos décideurs politiques et dans les suites du rapport de l'IGAS, c'est que les bénéfices c'est pour les patients et que les risques c'est aussi pour les patients. Donc, notre boulot en tant qu'agence sanitaire, c'est d'offrir le maximum de bénéfices au maximum de patients et de limiter le risque.

Le dernier point c'est que nous devenons beaucoup plus régulateur sanitaire qu'acteur de la régulation de l'économie de biens de santé. Ça provoque les distorsions que vous connaissez notamment par rapport à notre engagement dans l'Europe. Comme vous le savez, les biens de santé servent aussi à la santé de la population. Et la santé des populations n'est pas régulée au niveau de l'Europe. Chaque pays a sa propre autonomie. Je suis sûr que ça ne vous a pas échappé, il y a quand même quelques distorsions dans l'organisation et l'équité de la santé dans les pays européens et bien au-delà. Nous avons une caractéristique dans ce pays. On a la réputation, gardons-là, d'avoir un des meilleurs systèmes de santé en termes d'accès et d'équité. C'est un système très généreux qui profite à tout le monde, en tant que bénéfice de personnes malades. Notre devoir est donc un peu particulier dans cette agence, car les décisions qu'on y prend s'appliquent immédiatement à l'ensemble de la population française. C'est une responsabilité qui est évidemment partagée par tous nos collègues dans tous les autres pays du monde, sauf que dans certains pays, on peut faire des expertises beaucoup plus neutres et beaucoup plus objectives puisqu'éventuellement, la décision n'a aucune conséquence sur les citoyens du pays puisque le médicament n'y sera pas distribué ou n'y sera pas accessible. Donc, c'est la petite « french touch » qui est particulière, mais c'est une richesse. Et je pense qu'on en est fier et c'est pour ça aussi qu'on s'engage pour prendre les décisions les plus équitables ou les moins sujettes à caution.

Enfin, ce que je voudrais dire et j'arrêterai, puis après, on va se mettre au boulot : il faut que cette commission soit effective. Les décisions, ce n'est pas éternel. La libre circulation des produits, c'est éternel jusqu'à preuve du contraire que le produit ne soit pas contaminé. Ça se remet en question parce que ça évolue dans un contexte de progrès, et vous êtes et nous sommes une agence du progrès thérapeutique et du progrès thérapeutique partagé par le plus grand nombre. Donc, moi, je reste avec cette philosophie, c'est pour ça que je suis là avec vous. Je sais que c'est difficile de suivre, c'est difficile d'adapter, c'est difficile de refuser, mais c'est notre responsabilité et nous la partageons. Donc, on travaille jusqu'à la fin des assises et à ces décisions, si vous le pouvez, si vous le voulez bien, avec sérénité et avec fierté, soit on fait un comité de lutte contre les idiots et on va s'user beaucoup parce qu'il y en a beaucoup, ou les incompetents parce qu'ils sont encore plus nombreux. Laissez-les s'exprimer. Après tout, c'est un regard de la société. Après, on fera une synthèse opérationnelle pour dire « on vous a compris » ou peut-être « on s'est mal compris, on va vous en donner pour plus que vous ne pouvez attendre ». Donc, je suis très serein par rapport à ça, même si c'est difficile, je le reconnais. Je voulais en tous les cas au moins vous témoigner non seulement de ma reconnaissance, de mon respect et de mon engagement à travailler avec vous sur le long terme. Passons la crise. Elle n'est pas née avec le rapport Debré. Il n'aurait pas fait de rapport s'il n'y avait pas de crise. J'ai failli dire « il s'en fichait complètement de savoir qu'il y a une agence ». C'est parce qu'il y a une crise qu'il y a des gens qui parlent, ici, ailleurs, mais ce n'est pas très grave. On va en sortir pour que la représentation nationale décide de nous offrir la touche qui manque pour que notre système de santé soit encore meilleur.

Quelques fondamentaux quand même pour que certaines choses ne se reproduisent plus jamais. Je vous les ai déjà dits et je veux les pratiquer. Nous serons transparents. Nous n'avons pas honte de nos décisions.

Les décisions, on peut en prendre des mauvaises des fois, mais c'est comme ça. Nous serons transparents. Certains ont des contrats avec l'industrie, ils les déclarent et puis on les traite.

▪ **Débat sur les dossiers portés à l'ordre du jour***

M. COHEN : Dans l'ordre du jour, le premier médicament c'est le FAMCICLOVIR, c'est le deuxième produit actif contre l'herpès et la varicelle. En fait, c'est une procédure d'un article 30 pour remettre à l'échelon de l'Europe des AMM communes, ce qui permet quand même sur le plan pratique d'y voir un petit peu plus clair, notamment quand il y a des génériques qui arrivent sur le marché.

Nous avons en France des AMM qui étaient assez restrictives et je vous rappelle que ces produits ont eu l'AMM en 1996 et en 1999, donc ça fait maintenant 12 ans. Par rapport aux indications du produit en France où nous avons essentiellement ciblé sur la prévention des douleurs associées au zona ou les complications du zona ophtalmique. Là, on arrive à des indications qui sont plus larges, qui sont l'indication dans le traitement du zona et du zona ophtalmique, non seulement chez le sujet âgé de plus de 50 ans, mais chez le sujet plus jeune aussi. Et deuxièmement, on a élargi aux immunodéprimés présentant une immunosuppression légère à modérée et en particulier sans atteinte viscérale, sans zona disséminé, sans neuropathie, sans encéphalite ni complication cérébro-vasculaire car ces patients-là nécessitent un traitement intraveineux. Et pour la localisation génitale, pour l'herpès, c'est la seule qui a été reconnue pour l'herpès, avec extension de l'indication française « premier épisode d'herpès et récurrence et prévention des récurrences ». Tout ceci a abouti à un RCP qui est relativement facile à lire, assez bien construit. On rappelle dans le RCP que les données obtenues chez les patients immunodéprimés sont essentiellement chez le patient ayant un VIH. Nous, on n'a pas eu d'obstacle majeur. Il y a eu des discussions tout au long de l'année vis-à-vis de cela, mais finalement, on est en accord avec le résultat final qui est plus clair probablement que ce qu'on avait avant. Je considère que c'est plutôt un produit en progrès en termes d'écriture du RCP tel qu'il est aujourd'hui. Bien entendu, les posologies sont précisées et sont en fonction de l'indication avec bien entendu des doses plus élevées pour le zona que pour l'herpès, mais je n'ai rien d'autre à dire de plus sur ce produit. S'il y a des questions.

M. VITTECOQ : Pas de commentaire ? Non, alors on considère que c'est approuvé.

M. COHEN : Le deuxième produit dans l'ordre c'est la MOXIFLOXACINE. On va y passer un tout petit peu plus de temps.

M. VITTECOQ : A quelle page, c'est ?

M. COHEN : Je vais te dire, je l'ai pris exprès, IZILOX et OCTEGRA.

Pour ce produit-là, c'est un antibiotique qu'on commence à bien connaître. Aujourd'hui, le sujet c'est la mise en cohérence des indications gynécologiques avec des restrictions d'usage et la mise en cohérence des recommandations concernant le passage en forme intraveineuse (IV), puis le relais oral. C'est le type même de produit pour lequel si c'était passé dans une procédure, non pas de reconnaissance mutuelle, mais d'une procédure nationale, je ne pense pas que nous serions arrivés au même libellé d'AMM. On serait arrivé probablement à un libellé d'AMM plus restrictif que celui qui nous est proposé aujourd'hui, qui doit être le dénominateur entre les différents pays européens avec des pourcentages de résistance qui sont quand même extrêmement variables, qui aboutissent à un truc qui n'est pas forcément bien construit, en tout cas, ou qui pose des problèmes dans cette évaluation de ce bénéfice-risque. La MOXIFLOXACINE, c'est quand même un des antibiotiques courants qui comportent le plus d'effets indésirables que tous ceux qui sont à la disposition des praticiens de terrain en ville ou autre, puisque ce produit est entaché d'un allongement du QT qui est le plus important qu'on connaisse en tout cas pour les antibiotiques. Donc, je ne parlerai que de cela. Deuxièmement, il y a des insuffisances hépatiques sévères qui sont décrites. Troisièmement, il a par ailleurs tous les effets connus de la classe des quinolones, y compris l'impact écologique.

Et comme il faut arriver à un tout petit dénominateur commun, on arrive à un libellé d'AMM qui est quand même assez « jésuite », je vais utiliser ce terme-là, puisqu'on arrive à des indications qui existaient déjà qui sont :

- « Sinusite bactérienne aiguë correctement diagnostiquée », sinusite correctement diagnostiquée, quand on connaît les deux, c'est déjà un peu difficile ;
- « Exacerbation de bronchite chronique adéquatement diagnostiquée », ça, c'est peut-être un peu plus facile encore ;

- « Les pneumonies sévères » en excluant les formes sévères parce qu'elles n'étaient pas incluses dans les études ; ça, c'était déjà.

Et là, on arrive à l'indication supplémentaire aujourd'hui qui est « les inflammations pelviennes » avec toute cette arrière-pensée que nous avons aujourd'hui vis-à-vis de la résistance du gonocoque vis-à-vis des quinolones. Donc, on arrive à un libellé d'AMM qui exclut « une fois qu'un gonocoque résistant a pu être exclu ». Je ne sais pas comment on exclut ça. Pour moi, ça veut dire : après prélèvement-

Le deuxième point des modifications qui ont été entérinées par ce processus de reconnaissance mutuelle c'est le passage de la forme IV à la forme orale dans les infections cutanées et dans les pneumonies communautaires. Alors, ça paraît logique de commencer avec un antibiotique et de continuer avec le même si on peut passer per os, mais aujourd'hui, la tendance dans l'antibiothérapie, c'est d'essayer d'alléger les traitements une fois qu'on a avancé. On arrive à cette phrase qui est : « Il est indiqué pour les patients qui ont eu une amélioration par voie IV », « pourrait être utilisé », pour ces indications-là. Parce que si on peut alléger l'antibiothérapie entre la forme IV et la forme orale parce qu'on a isolé le germe, par exemple, si c'est du pneumocoque, passer à l'AMOXICILLINE, c'est quand même mieux.

Voilà ce qui a changé dans les indications par rapport à ce qui existait avant. Les effets indésirables sont mieux décrits, en particulier tout ce qui concerne la prolongation du QT et les atteintes hépatiques et puis tout le reste des complications, ce qui est là. Voilà ce que j'avais à dire sur ce produit-là.

M. VITTECOQ : Le GTA n'est pas trop mécontent avec le wording ?

M. COHEN : Le GTA n'est pas trop mécontent, mais le plus petit commun dénominateur comme ça se passe trop souvent pour les antibiotiques en Europe puisqu'il y a des problèmes de résistance qui sont complètement différents entre l'Europe du Nord et la Grèce, donc il faut arriver à quelque chose qui convienne à tout le monde. D'où l'importance, derrière, de recommandations excluant ce produit, par exemple en France, des affections pelviennes.

M. VITTECOQ : A ton avis, le wording ne noie pas malgré tout le risque sur le QT qui est quand même le problème essentiel pour ce médicament ?

M. COHEN : Le wording ne le noie pas, mais il le faut lire.

M. VITTECOQ : Quelle est la place de l'IZILOX sur le marché des quinolones ? C'est très prescrit ? C'est petit ? C'est quoi ?

M. COHEN : Non, c'est bien prescrit parce qu'il est très soutenu par une visite médicale. Vous savez qu'en antibiothérapie, presque tous les produits sont génériqués, mais celui-là est soutenu encore activement par une visite médicale et je ne sais pas quelle est la proportion. Grosso modo, grâce aux recommandations, on a limité la place des quinolones à une part de marché qui est raisonnable par rapport à ce qu'on voit dans les autres pays européens. Je dirais qu'entre la MOXIFLOXACINE et LEVOFLOXACINE, je ne peux pas dire, mais je dirais plutôt 50 – 50. Je ne sais pas ce que tu dirais.

M. GAUZIT : Moi, je voudrais rajouter deux choses à ce que tu as dit. Moi, je suis sûr et certain que si on était passé sur une procédure centralisée, on n'aurait pas obtenu ce type d'AMM et que le fait d'être sur une reconnaissance mutuelle, ça a vraiment élargi les indications. La deuxième chose, c'est que c'est vrai que du coup, on tombe sur une situation qui est un peu schizo, c'est-à-dire qu'au même moment, quand on a vu passer ce dossier, il y avait une recommandation qui était mise à jour, qui était celle sur les gonococcies, et qui indiquait qu'il ne fallait pas utiliser les quinolones. Donc, on a à la fois une molécule qui arrive sur le marché qui a l'indication avec une restriction – mais il faut aller lire la restriction – et derrière, nous, on venait de valider un texte disant qu'il ne fallait pas utiliser les fluoroquinolones.

M. COHEN : Oui, la résistance du gonocoque aux quinolones, c'est plus de 40 % aujourd'hui et comme la majorité est traitée sans prélèvement et sans antibiogramme fiable...

M. GAUZIT : Et la dernière chose, je trouve, qui était difficile, c'était le positionnement de cette molécule, parce qu'entre autres, sur les pneumonies communautaires..., on a vu dans nos débats que c'était la molécule de référence qui servait pour tester l'allongement du QT. Quand on veut tester l'allongement du QT, les labos, aujourd'hui, ils utilisent la MOXIFLOXACINE et ils comparent : c'est plus ou moins que la MOXIFLOXACINE. Donc, c'est quand même une bonne référence.

M. VITTECOQ : Je reviens sur ma question: est-ce que ce n'est pas noyé dans le RCP ?

M. COHEN : Ah non, il apparaît en premier. Dans les effets indésirables, il apparaît en premier. Et pour répondre à Daniel, au début, il est dit : « Cet antibiotique ne peut être prescrit que lorsque les autres antibiotiques ne peuvent pas être prescrits ».

M. VITTECOQ : Ce que je constate c'est que c'est bien 50 % du marché par rapport à la LEVOFLOXACINE.

M. COHEN : Tout à fait.

M. GAUZIT : A peu près, oui. Ça monte. L'autre chose qu'on avait trouvé compliquée au GTA, c'est que l'étude qui supportait l'indication « pneumonie », c'est sans doute la meilleure étude qu'on ait vu passer. C'est-à-dire qu'elle était vraiment bien faite, les malades étaient bien choisis, sauf que ce n'était pas des malades très graves. Du coup, on est arrivé sur une restriction : c'est pour les malades non graves, mais quand même hospitalisés. Et là, on s'est trouvé confronté devant un autre problème qui était de dire : cette molécule, on va la donner vraisemblablement aux personnes âgées qui ont des pneumopathies, qui sont hospitalisées parce qu'elles ne peuvent pas rester chez elles, avec sans doute ceux qui ont le plus de risque d'avoir un problème sur le QT parce qu'ils sont polymédicamentés (avec des traitements cardiaques, avec des traitements antihypertenseurs, des diurétiques) et que finalement, ils ne seront pas bien surveillés parce qu'ils ne seront pas en réa, ils seront dans les services de médecine ou dans les services de pneumo. Et là, on avait un problème de positionnement par rapport à la molécule qui faisait que nous, au départ, par rapport à l'Europe, on était contre.

M. DETILLEUX : Je ne suis pas sûr d'avoir compris. J'ai deux remarques, ma première est une question. Au fond, en termes de bénéfice-risque et de balance, en échange d'un surcroît d'effets indésirables et de risques dont certains sont potentiellement sérieux, en échange de cela dans ma balance, qu'est-ce j'ai comme avantage sur les autres produits de cette classe ? C'est ma première question et ma deuxième : je suis un petit peu choqué qu'au nom de l'uniformisation des RCP (objectif parfaitement louable et que nous approuvons tous), dans les situations particulières où précisément l'écologie bactérienne peut être assez différente d'un pays à l'autre, on renonce à avoir des RCP un peu différents et adaptés aux situations au bénéfice d'une uniformisation, et ce, au prix d'acrobaties de RCP qui sont franchement incompréhensibles. Je me demande où est la sécurité là-dedans.

M. COHEN : Tu as raison sur les deux points. Le premier point, c'est que, dans une situation comme la nôtre avec le niveau de résistance des pneumocoques, il n'y a pas d'avantage apporté par cette molécule par rapport à l'AMOXICILLINE ou par rapport à la LEVOFLOXACINE, si on doit utiliser une quinolone. Les quinolones ont quand même l'avantage d'être actives...

M. DETILLEUX : Les quinolones !

M. COHEN : Les quinolones... enfin, il y en a deux qui sont actives sur le respiratoire, c'est celle-là et la L'EVOFLOXACINE, toutes les autres ne sont pas actives. Elles ont l'avantage de marcher sur les germes liés aux cellules. Donc, dans une pneumopathie, on ne sait pas très bien si c'est un pneumocoque ou si c'est un germe lié aux cellules. Elles ont un intérêt mineur. Néanmoins, dans la situation globale d'une pneumonie arrivant aux urgences ou vue par un médecin généraliste, cette molécule n'a pas d'avantage, elle n'a même que des inconvénients. Tu soulignes tout le problème de l'antibiothérapie et de sa cible. C'est-à-dire, en fonction des pays européens, tu peux tout à fait imaginer qu'en Grèce avec 10 % de pneumocoques qui ont une CMI à la pénicilline ou à l'AMOXICILLINE à 2, 4 ou 8, cette molécule elle a de nouveau un intérêt.

Donc, la seule façon de s'en sortir depuis 20 ans, c'est d'avoir marqué dans les tous les antibiotiques : « le prescripteur devra tenir compte des recommandations locales ». Et moi, je plaide depuis des années qu'il n'y ait pas un seul antibiotique qui arrive sur le marché ou une seule modification qui ne soit pas intégré dans ces recommandations locales, parce que la cible est mouvante et pour nous, en France, cette molécule a très peu de place.

M. DETILLEUX : Alors, supprimons-la.

M. COHEN : Si tu me demandes, en tant qu'infectiologue, si je suis favorable à supprimer cette molécule, je la défendrais bec et ongle. Pourquoi ? Parce que je ne sais pas quelle sera l'évolution de la résistance. Dans trois, quatre, cinq ans, quel nouveau problème d'émergence de résistance je risque d'avoir ? Je ne la défendrai pas dans les recommandations. Je défendrai la présence de cette molécule.

M. DETILLEUX : Son existence.

M. COHEN : Absolument, son existence.

M. DETILLEUX : Et son potentiel.

M. COHEN : Voilà parce que la cible est mouvante et parce qu'on s'est aperçu qu'on est plutôt en train d'en perdre que d'en avoir. Mais sinon, tous tes commentaires sont justes.

M. VITTECOQ : On ne va pas allonger le débat.

M. GAUZIT : J'ai juste un dernier commentaire là-dessus qui est quand même important dans les questions que vous avez posées de savoir si c'était perdu ou si ce n'était pas perdu. Ça, c'est le problème des harmonisations. C'est que chaque fois que tu fais une harmonisation, tu tombes sur un RCP qui est « Guerre et Paix ». Ça fait 25 pages et tu ne sais pas qui le lit, comment on le lit.

M. DETILLEUX : Inutilisable.

M. GAUZIT : Et inutilisable, je suis bien d'accord. Et à chaque fois qu'on discute avec l'Europe en disant : « sur cette molécule on aimerait bien mettre en 4.1 un truc un peu différent qui fait un peu tilt parce que c'est ça qui est lu », à chaque fois on se fait renvoyer dans nos buts en disant : « Non, non, ça, c'est en 4.4 » ou en ce que tu veux. Moi, je trouve que c'est compliqué en termes de bon usage.

M. VITTECOQ : Sur le fond, c'est le problème de la vie d'un médicament avec l'harmonisation au niveau de l'Europe qui est parfois hélas le plus petit dénominateur commun. Je profite qu'on ait le directeur général aujourd'hui pour attirer son attention sur quelque chose qui me paraît fondamental dans nos décisions. Ce produit est efficace, il n'y a pas de doute, on ne peut pas nier. Il a peut-être une place d'avenir que tu dis... on verra. L'essentiel, c'est le risque. L'information qui nous manque à ce jour c'est : quel est son volume de prescription par rapport aux autres ? Et si, à la limite, un jour, il dépasse les autres, alors à ce stade cela devient inacceptable. Et je trouve qu'on devrait avoir beaucoup plus d'information à certains stades dans la vie d'un médicament, sur le volume de prescription qui est une donnée nécessaire pour l'expertise... Je le dis souvent en réunion bénéfice-risque : on ne peut pas statuer sur un bénéfice-risque si on ne connaît pas le dénominateur des sujets exposés. En pratique, entre TAVANIC et IZILOX dans l'infection respiratoire, il n'y a quand même pas photo en matière de bénéfice-risque. Et donc, ça s'exprimerait beaucoup plus facilement si on avait ces informations-là.

M. MARININCHI : Juste un point. Moi, je défends, comme vous le savez – j'essaierai que ça puisse être fait dans les textes – de réévaluer la relation bénéfice-risque à partir d'un faisceau d'arguments. Par rapport au dénominateur de la prescription sur le territoire, nous l'avons. Il suffit simplement qu'on vous le présente. Nous l'avons ; et validé. Ça fait partie, effectivement, des éléments qui devraient pouvoir éclairer votre proposition de décision sur le suivi de l'évaluation du bénéfice-risque du médicament et qui permettent éventuellement des décisions ou des corrections d'application sur le territoire en dehors des recommandations des sociétés savantes, mais qui exercent par contre une autorité réelle.

J'entends aussi que vous défendez à juste titre un système un peu complexe mais très crucial, c'est qu'il faut avoir des molécules en réserve et ne pas forcément les utiliser. Donc, ça, c'est tout le travail de la limitation d'utilisation dans un contexte national et aussi en tenant compte de son organisation sanitaire. Ça fait partie aussi de notre job du moins dans le futur et je pense que les textes nous empêcheront de le faire.

M. VITTECOQ : Il faut qu'on avance Robert. Je comprends Robert que le GTA accepte malgré toutes ces considérations le RCP tel que le veut cette re-évaluation européenne. Aussi si vous êtes tous d'accord, nous l'approuvons. Pas de commentaires.

M. COHEN : Je vais aller un peu plus vite. De toute façon, c'est moins important. Là, je parle du LINEZOLIDE (ZYVOXID). C'était dans la page, tel que c'était numéroté chez moi, 140 à 145. Ce sont des modifications du RCP concernant la section 4.8. On rajoute dans les effets indésirables : du syndrome de Lyell, des accidents ischémiques transitoires, des arythmies, de l'insuffisance rénale. C'est déjà une molécule qui a un profil de toxicité assez élevé, mais qui a un bénéfice aussi assez élevé puisque c'est à peu près une des seules alternatives pour les infections à staphylocoques ou entérocoques résistants à la VANCOMICYNE. Donc, un profil de risque qui est connu comme étant gérable... ça ne rajoute pas grand-chose en termes de poids, mais cet antibiotique est clairement indispensable. Pour les malades qui le justifient, c'est parfaitement justifié.

Restent deux choses qui vont aller assez rapidement. C'est l'ADIAZINE. Alors là, on ne fait pas dans le neuf : mise à disposition en 1945, AMM en 1956. Ce sont des demandes de modification de RCP, la section des effets indésirables conducteurs. On a été d'accord sur tout. Le seul point : en cas de surdosage, les choses sont mieux précisées dans le nouveau RCP que ce n'était avant. Je rappelle que ce médicament, c'est le traitement de la toxoplasmose chez le sujet immunodéprimé et de quelques nocardioses. Là, le nombre de prescriptions, on n'est pas du tout dans le domaine de ce qu'on discutait tout à l'heure de la pneumopathie ou de l'insuffisance respiratoire ou de la sinusite.

M. VITTECOQ : Approuvé ? C'est parfait.

Le dernier dossier, on va passer très vite aussi, c'est le FLUCONAZOLE QUALIMED qui a demandé une harmonisation de son AMM, ce qui n'était pas le cas avec le produit princeps. Nous n'avons aucune gêne à ça puisque les deux produits sont identiques, harmonisation du RCP qui ne pose absolument aucun problème.

M. VITTECOQ : S'il n'y a pas de commentaire, on en reste là.

- **Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 14 au 17 mars 2011**

M. LECHAT : On fait un duo avec Pierre. On a réparti le travail. Donc, il y a eu quatre opinions positives au CHMP. On va insister sur deux. Vous avez eu ELIQUIS (APIXABAN) qui est un antiXa par voie orale qui est indiqué dans la prévention des complications thromboemboliques veineuses de remplacement prothétique du genou et de la hanche. Ce dossier a suivi les autres dossiers précédents type DABIGATRAN et autres. Ces nouveaux anticoagulants par voie orale commencent par la prévention des accidents thromboemboliques veineux et ensuite, ils vont vers la fibrillation auriculaire.

Le médicament a démontré son efficacité. Il y avait eu juste une discussion sur le nombre des embolies pulmonaires, mais qui a finalement été réglée. Donc, pas grand-chose de plus à en dire.

Sur NOMAC, c'est-à-dire ZOELY et IOA, c'est intéressant. C'est un contraceptif qui est basé sur une association de progestatif (nomégestrol) et l'œstradiol. Ce qui est intéressant c'est que c'est pour la première fois, un contraceptif basé sur l'œstrogène naturel qui est l'œstradiol, ce qui n'a jamais été le cas pour un quelconque contraceptif. A ce sujet, beaucoup de questions ont été posées. Une des questions générales a été : est-ce que l'on peut indiquer une limite d'âge pour la contraception ? Parce que, jusqu'à présent, le libellé de l'indication des contraceptifs c'est « contraception orale » sans limite d'âge. Le laboratoire voulait indiquer une limite d'âge, c'est-à-dire indiquer que ce contraceptif pouvait être utilisé chez les jeunes femmes après la puberté.

Toute une partie de la discussion a porté sur l'implication de cela puisque nous n'avons pas le dossier et il n'y a pas de données. Chez les jeunes femmes, tous les essais sont faits après 18 ans, dans la tranche 18-30 ans. Or, en termes d'efficacité, ce contraceptif est tout à fait efficace, il n'y a pas de souci. Il se caractérise cependant par cette combinaison d'un progestatif puissant (le nomégestrol) et de l'œstradiol qui a une très faible biodisponibilité (2 % ou 3 %) par rapport à l'éthinyl-œstradiol, qui lui a une biodisponibilité très favorable de 80 % à 90 %. Il est moins puissant que l'éthinyl-œstradiol. Donc, on se retrouve avec un contraceptif qui est très orienté progestatif, qui a des effets anti-œstrogène avec une imprégnation œstrogénique faible.

Et donc, la question qui se posait est : quel est l'impact de cette potentielle faible imprégnation œstrogénique qui se traduit d'ailleurs par une moins bonne tolérance avec des saignements irréguliers et des épisodes d'aménorrhée plus fréquents qu'avec les contraceptifs précédents ? Chez une jeune femme, la survenue d'une aménorrhée pose un problème puisque, très vraisemblablement, une jeune femme qui prend la pilule et qui n'a plus de règles pense qu'elle est enceinte et donc, arrête de prendre la pilule. Donc, il y a eu tout un débat.

En plus, quel est l'impact de cette faible imprégnation œstrogénique sur le développement sexuel de ces jeunes femmes, plus le développement osseux ? Il n'y a pas de données et il y a eu beaucoup de discussions sur cette question.

Finalement, il y a eu un avis favorable pour cette AMM avec le souhait d'une réflexion plus approfondie d'une manière générale sur l'ensemble des contraceptifs et savoir quelles sont les recommandations qu'il faut faire pour les jeunes femmes et pour les nouveaux contraceptifs. Donc, il y a eu une discussion avec le comité pédiatrique qui avait préconisé une étude pharmacocinétique d'équivalence, mais qui n'a pas été satisfaisante.

Voilà le débat sur ce produit, c'est sur cet impact d'un dosage faible en œstrogène. Si vous voulez, l'intérêt d'utiliser l'œstradiol, c'est que, théoriquement, les complications thromboemboliques devraient être plus faibles, mais il n'y a pas de données là-dessus. Et une des études post-AMM est celle d'une cohorte pour évaluer l'incidence des complications thromboemboliques, mais comme il n'y aura pas de groupe contrôle, on ne saura jamais si une pilule à base d'œstradiol induira plus d'effet thromboembolique que les autres.

M. RICHE : Si je peux me permettre, dans ce dossier, il y a aussi un autre problème de sécurité. C'est vrai que c'est visible, ça donne de l'acné. Et en particulier, chez les jeunes, je trouve que ce problème est loin d'être négligeable. Il y a deux études qui ont été publiées récemment montrant qu'il y avait un lien extrêmement serré entre acné et suicide. Alors, c'est vrai que c'est plus chez le sujet masculin, bizarrement, que chez le sujet féminin. Comme ce produit a tendance à majorer l'acné, aussi bien une acné existante qu'une néo-acné, je crois que là aussi, il y a une surveillance... Il y a ce qu'il faut dans le RCP, il y a une mise en garde. Cet événement est signalé. Je trouve que l'événement en cascade qui est récent parce que les deux études (ce sont des études nordiques) qui montrent ce lien entre acné et suicide... ce n'est pas négligeable.

M. LECHAT : C'est sur les acnés graves quand même les suicides.

M. VITTECOQ : Ce qu'on peut penser c'est que la personne qui prend la pilule et qui aura l'acné, elle va peut-être arrêter cette pilule, si elle a fait un lien entre les deux. Ce n'est pas sûr qu'elle aura fait le lien.

M. RICHE : C'est pour ça que c'est chez la personne jeune. Ça rejoint... Je ne pense pas à l'adulte, mais justement, dans la même mouvance de l'adolescence.

M. LECHAT : Pierre, tu veux dire un mot sur YELLOX. C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien dans le traitement de l'inflammation oculaire post-opératoire de la cataracte. Il n'y a pas grand-chose à en dire. CINRYZE, c'est un orphelin. C'est un inhibiteur indiqué dans le traitement et la prévention des attaques d'angio-œdème chez les patients qui présentent un déficit en C1-inhibiteur. On l'a déjà vu. Donc, il n'y a pas eu de problème particulier. Je te laisse continuer sur les variations.

M. DEMOLIS : Juste une variation. Enfin, ce n'est pas une variation. C'est une demande d'AMM qui n'est pas inscrite sur la liste et que vous ne verrez pas apparaître parce que le demandeur a renoncé à sa demande. C'était un bio-similaire d'érythropoïétine qui est une histoire assez intéressante, ils sont venus en se proposant comme étant un bio-similaire de l'EPREX.

On n'a jamais vu un dossier comme ça. On était rapporteur, les Espagnols étaient co-rapporteurs. On avait une liste de « major objections » qui était telle qu'on s'est demandé un instant s'il ne fallait pas juste une question en disant : « Il y a ça qui va, mais le reste, est-ce que vous pouvez nous en parler ? ». Il n'y avait rien qui allait. Ce n'était pas bio-similaire du point de la qualité. Ce n'était pas un bio-similaire du point de vue du préclinique. Ce n'était pas un bio-similaire du point de la pharmacodynamique. Ils avaient juste démontré que ça pouvait augmenter l'hémoglobine, mais encore, il fallait choisir son moment pour être sûr de le voir. Les études comparatives n'étaient pas les bonnes et les études de safety n'étaient pas correctes.

Ils ont eu tellement de questions qu'ils ont pris peur et ont retiré leur demande. On doit les aider à comprendre toutes nos objections. Ils faisaient référence aux guidelines tout au long du dossier, sans arrêt. Alors, c'est assez effrayant parce qu'ils ne respectaient rien des guidelines. Ils disaient tout le temps : « On l'a fait comme dans la guideline ». On va faire un exercice de lecture guidée des guidelines, je pense, pour leur expliquer pourquoi on n'a pas voulu de leur dossier.

Les autres sur la liste, HERCEPTIN. C'est intéressant, c'était pour accueillir dans le RCP des indications en traitement adjuvant en combinaison avec d'autres cytotoxiques. Un débat, c'était autour de la toxicité cardiaque de l'HERCEPTIN et sur le fait qu'on avait demandé au laboratoire de faire des analyses en « event free survival », ce qui est normal dans un contexte adjuvant, mais d'incorporer les événements cardiovasculaires à cette analyse de l'« event free survival ». On pouvait incorporer deux types d'événements cardiovasculaires :

- Les événements cardiovasculaires symptomatiques. Là, je comprends à peu près. J'ai du mal à mélanger l'apparition d'une dyspnée avec une rechute de cancer. Pourquoi pas ?
- Puis on avait également, c'est explicatif et c'est du mécanisme, n'importe quels événements, y compris asymptomatiques. Là, j'ai beaucoup de mal à considérer qu'on met sur le même pied une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une rechute du cancer chez une patiente traitée en situation adjuvante.

Le débat qu'on a eu c'était : comment fallait-il présenter ces résultats parce qu'ils n'étaient quand même pas dénués d'intérêt pour expliquer que la combinaison d'HERCEPTIN avec une anthracycline majorait la toxicité de l'anthracycline ? On a fait partie des gens qui ont plaidé et obtenu que quand on présentait le tableau, on présentait un tableau avec « event free survival » incorporant les éléments symptomatiques cardiaques avec un commentaire disant que « ça valait ce que ça valait » ; mais qu'on épargne au lecteur d'avoir la troisième colonne qui, à notre avis, n'avait pas grand sens, qui était utile pour notre raisonnement de régulateur, mais qui, pour des praticiens, ne voulait absolument rien dire, à la limite du ridicule. Voilà. C'est la nouveauté sur HERCEPTIN. Peut-être que vous avez des questions ?

Sinon, pour les autres indications, je crois que vous avez simplement la liste. Je ne vais pas vous en faire la lecture, je vous fais confiance, tout le monde sait lire ici. Je n'ai rien de très particulier à en dire. CARDIOXANE, ce n'est pas fini, donc c'est un petit peu compliqué. Et puis, un certain nombre de réévaluations du bénéfice-risque.

Intervention de M. DEMOLIS sur un dossier en cours d'évaluation dans le cadre d'une procédure européenne - non publiée

M. DEMOLIS : Sur PIOGLITAZONE, tu voulais peut-être dire un mot ?

M. LECHAT : Eventuellement, oui, sur PIOGLITAZONE. Donc, il y a eu également un article 20 de lancé sur la réévaluation du bénéfice-risque compte tenu des alertes sur le risque de cancer de la vessie. Donc, des études sont en cours. On aura une information sur les résultats d'études épidémiologiques dans les mois qui viennent et notamment l'étude française avec la CNAM est attendue. On aura les résultats en principe fin avril sur les hospitalisations et la prescription de PIOGLITAZONE. Donc, ce sera pour le CHMP de mai. Il y aura cette discussion-là.

M. VITTECOQ : C'est tranché au mois de mai, c'est ça ? Ça veut dire que ça reviendra vers nous. C'est un sujet sensible, PIOGLITAZONE.

M. LECHAT : Ça reviendra vers nous forcément, mais au CHMP, c'est en mai.

M. BOUR : Je suis désolé de revenir un peu en arrière. Comme on a parlé des anticancéreux, est-ce qu'on pourrait avoir un petit point sur TAXOTERE ? Vous savez que TAXOTERE pose un problème depuis l'utilisation de la nouvelle présentation, de la nouvelle forme pharmaceutique en France. Donc, est-ce qu'il y a eu quelque chose à l'Europe sur le sujet ?

M. DEMOLIS : Oui, il y a eu des questions posées. Pour tous ceux qui ne connaissent pas bien le dossier, TAXOTERE a changé sa présentation au niveau de la préparation, en remplaçant la préparation – j'espère que je n'intervient pas le truc – de 2 ampoules en 1 ampoule, comme je n'ai jamais préparé le TAXOTERE moi-même. On a changé le mode de préparation du TAXOTERE en considérant qu'éventuellement, ça simplifierait les choses et que ça ne changeait pas du tout l'efficacité et la tolérabilité du TAXOTERE. Or, en France, on a relevé des effets indésirables du TAXOTERE qui étaient exactement ceux auxquels on était accoutumé, mais de façon plus fréquente qu'avec l'ancienne présentation. Alors, le laboratoire nous dit : « Normal, puisqu'il y a eu un évènement qui a été le changement de la forme. Les gens sont plus attentifs, donc comme ils sont plus attentifs, ils sont plus méfiants. Comme ils sont plus méfiants, ils alertent plus ». Moyennant quoi, quand même, il y avait beaucoup plus de choses.

Et puis, il se trouve que nous avons un collègue pharmacien qui, particulièrement méticuleux, s'est intéressé à savoir quand il reconstituait, quelle était la concentration de TAXOTERE qu'il obtenait dans sa reconstitution. Il a découvert quelque chose qui nous intéresse diablement, c'est que quand vous fabriquez du TAXOTERE avec l'ancienne méthode, en réalité, vous en avez un peu moins, lorsque vous injectez au malade, par rapport à ce que vous escomptiez. Alors que le nouveau TAXOTERE, vous donne exactement ce que vous supposiez devoir injecter à votre patient. Ce qui veut dire qu'on a enfin du TAXOTERE qui est dosé comme on le croyait. Mais, du coup, il y a probablement une exposition un peu supérieure, il y a probablement une moindre tolérance et une efficacité un peu plus importante avec une exposition un peu plus importante.

On a mis le doigt sur un truc. La différence, rassurez-vous, n'est pas une différence catastrophique, mais quand même, ça veut dire qu'on a jusqu'à présent toujours été content d'un TAXOTERE nécessairement sous-dosé, qui est un TAXOTERE avec lequel on avait obtenu l'évidence du bénéfice-risque sur lequel on avait statué ; que maintenant, on a à disposition un TAXOTERE qui correspond à ce qu'on pensait donner, mais qui n'est pas celui sur lequel on avait des informations ; et qu'on a également des génériques de TAXOTERE pour lesquels il faudrait peut-être se poser la question. Donc, on a mis le doigt dans un truc qui va durer assez longtemps à mon avis. Encore une fois, rassurez-vous, les différences ne sont pas énormes, mais ça mérite d'être posé. Donc, on va continuer à poser des questions au laboratoire, mais à poser également des questions, je pense, aux génériques.

M. BOUR : Ça pose quand même des questions en France parce qu'il y a certains centres qui n'utilisent plus TAXOTERE et qui attendent une réponse. Donc, quand pensez-vous faire une communication là-dessus parce que ça dure quand même depuis le mois d'octobre ?

M. DEMOLIS : Le problème, c'est que pour communiquer, il faut qu'on ait quand même des éléments de certitude. Tout ce dont je vous parle là, c'est où on en est actuellement sur les pistes et sur les suspicions possibles. Ecrire une lettre en vous disant ce que je viens de vous dire avec des tas de conditionnels et des tas de bémols, je ne suis pas sûr que ça pousserait les gens qui n'utilisaient plus TAXOTERE à le réutiliser, ou ceux qui l'utilisent à ne plus l'utiliser. Je ne suis pas sûr de peser sur une décision qui soit une décision bien fondée sur de l'évidence avec une certaine pertinence. Je ne sais pas comment je vais écrire quelque chose actuellement. Tout ce qu'on veut dire aux gens c'est que c'est « under review ».

M. ABADIE : Moi, je n'étais pas au courant effectivement de ça, mais c'est important, Michel. Pierre, je crois que c'est à toi effectivement d'essayer de collationner l'ensemble des problèmes et de le mettre devant le comité parce que c'est un produit centralisé, donc je crois que c'est comme ça qu'il faut faire. Sinon, effectivement, comme tu le dis, on ne s'en sortira pas. S'il n'y a pas d'information qui remonte, le CHMP ne sera pas au courant. Donc, il faut que ce soit effectivement toi qui, sur la base de l'expertise de Michel et d'autres collègues, puisses faire remonter l'information.

M. DEMOLIS : Non, mais ça a été fait. Ça a été discuté au niveau du pharmacovigilance working party la semaine dernière et présenté au CHMP avec une liste de questions. Donc, ça y est. C'est en route. C'est parti, mais on en est encore aux questions. On n'a pas encore la réponse, c'est ça que je voulais dire.

M. BELEGAUD : Je voulais simplement revenir un instant sur la PIOGLITAZONE. Je voulais rappeler que les études de toxicologie animale avaient manifestement mis en évidence ces cancers de la vessie chez le rat, qu'on avait attribué à l'époque à des modifications de pH qui entraînaient des cristallisations. Le dossier est passé. J'ai été rapporteur de toutes les glitazones. Seule AVANDIA n'avait aucun problème de cancérogenèse. Elle a été retirée pour d'autres raisons. Toutes les glitazones qui sont venues en essai clinique, je les ai toutes vues. On a beaucoup débattu. Elles avaient toutes soit un cancer de la vessie chez le rat, soit un hémangiosarcome souris. Et c'est pour cette raison que pratiquement toutes les firmes, d'elles-mêmes, ont arrêté le développement des glitazones. Et on avait imposé, avec Dominique TREMBLAY – d'ailleurs à l'époque, on avait fait un petit symposium international – aux firmes, pour les essais cliniques, que tout essai clinique dépassant 6 mois de prescription devait avoir des résultats complets de cancérogenèse animale.

M. LECHAT : Oui, mais c'est ce qui se passe effectivement. Donc, simplement, il y a un signal effectivement mais qui est faible, qui n'est pas constant en fonction des études. J'avais une question complémentaire parce qu'il y a aussi des débats sur la spécificité des espèces pour ces deux cancers : rat et cancer vessie.

M. BELEGAUD : C'était : souris, hémangiosarcome et rat, cancer de la vessie. Il y a Samuel COHEN, leur expert américain, qui était venu d'ailleurs ici et qui avait exposé que ça n'avait rien à voir, que c'était uniquement un effet mécanique chez le rat parce que le rat est un animal dont le corps est à l'horizontale, qui fait des dépôts de cristaux. Mais ça, c'est très net. Vous n'avez plus aucune glitazone en développement depuis.

M. DIQUET : Excusez-moi, je reviens sur le TAXOTERE. Au départ, on a eu la question dans le service. On l'a évalué avec le centre anticancéreux, le centre Paul Papin. On est arrivé à la conclusion qu'il y avait peut-être, indépendamment de la concentration différente liée à la préparation, un mode d'expression sur la fiche différent. C'est-à-dire que dans un cas, on parle « de TAXOTERE trihydraté » et dans l'autre cas, on exprime en « TAXOTERE anhydre ». Ce qui fait que les calculs qui avaient été élaborés avant pour préparer l'administration reposaient sur une estimation du TAXOTERE alors qu'après, c'est le TAXOTERE anhydre (ce qui implique une dilution différente) qui en fait, au fond, davantage. C'est un vieux problème qu'on avait eu. Il semble que ce pourrait être seulement la rédaction qui prêle à confusion.

Mme ANDRIEU : C'est effectivement un dossier qu'on a vu dans le cadre d'évaluations pharma et donc, on avait étudié ce problème-là et les concentrations n'évoluaient pas entre l'ancienne et la nouvelle formulation.

M. DIQUET : C'est la manière d'exprimer qui pourrait induire en erreur celui qui préparait alors.

Mme ANDRIEU : Les concentrations entre la formule actuelle et la nouvelle formule n'étaient pas différentes.

M. DIQUET : Oui, c'est bien ça. Donc, c'est la compréhension de la dose avant préparation qui était interprétée différemment.

M. RICHE : La façon de préparer aussi change. Justement, le pharmacien du centre anticancéreux d'Angers qui dose – et c'est le problème de ceux qui dosent et qui dosent une fois que la préparation est faite, il n'y a que deux centres en Bretagne Pays-de-Loire qui dosent – montrait que justement qu'il y avait une variabilité dans les préparations qui était assez considérable. Je crois que Pierre Leynia de la Jarrige qui est le pharmacien du centre anticancéreux d'Angers disait avoir déclassé pour 70 000 euros de poches l'année dernière, juste avant la nouvelle forme, tellement il y avait un problème de préparation. Je ne sais pas. Justement, il faudrait interroger nos collègues pharmaciens, qui forcément ont des préparations centralisées, de répertorier ceux qui dosaient et de voir qu'est-ce qu'ils obtenaient en termes de qualité de la poche préparée. Il semblerait qu'il y ait des problèmes de poche.

M. VITTECOQ : Je pense qu'il faut approfondir le sujet. On ne va pas s'appesantir dessus.

M. ROUVEIX : Je m'excuse, c'est un peu le chassé-croisé. Je voudrais revenir sur l'ordre du jour, la glitazone. Il me semble me souvenir qu'il y a 2-3 ans quand ils étaient arrivés, la transparence avait apprécié ces produits avec une ASMR d'à peu près 5, je crois. Là, on est dans le vif du sujet qui nous anime parce que les effets indésirables, il me semble, étaient quand même considérés comme pas négligeables, avec les œdèmes maculaires, insuffisance cardiaque et j'en passe, l'hypoglycémie. Et je me souviens d'une étude, je crois bien que c'était toi, Michel, qui l'avais présentée. Il n'y avait pas d'intérêt dans les études contre placebo. Sur les complications cardiovasculaires, il n'y avait rien. Rien ne ressortait positif. Alors, pourquoi on parle encore de cette glitazone qui fait vraiment partie des produits, aujourd'hui, qu'on devrait vraiment évaluer ? Faut-il les garder ou pas ?

M. ABADIE : On s'est posé le problème de la glitazone de l'ACTOS au moment de l'AVANDIA. En septembre dernier, on a regardé le dossier de l'ACTOS, on a regardé le bénéfice-risque de l'ACTOS et on a considéré, à tort ou à raison, que l'AVANDIA posait des problèmes que ne posait pas l'ACTOS, d'une part, et que les diabétologues, d'une façon générale, souhaitaient avoir ce qui est quand même considéré comme la meilleure amélioration de la sensibilité à l'insuline. Les diabétologues vous disent que dans certains cas, vous avez des succès très importants avec l'ACTOS en terme de diminution de l'hémoglobine, en particulier lorsqu'on l'associe à l'insuline. Donc, l'évaluation du bénéfice-risque de l'ACTOS, on l'avait faite à l'occasion de celle de l'AVANDIA. Alors là, le problème qu'il y a – je vous écoutais effectivement sur les problèmes de cancer de la vessie – maintenant, ce qu'on sait, Jacques, c'est que ce n'est pas lié à un problème de cristallisation, c'est clair. C'est probablement lié au produit, premièrement.

Deuxièmement, il y a une étude, une base de données américaine, qui s'appelle la Kaiser Permanente, qui montre qu'en fonction, d'une part, des doses cumulatives et de la durée d'exposition au produit, le risque relatif augmente un tout petit peu. Il est actuellement à 1,7 après plus de 4 ans, si ma mémoire est bonne, d'utilisation du produit. Ceci dit, je ne rentre pas dans les détails, mais ils ont fait à l'intérieur de cette base de données une étude cas-témoin nichée, une étude cas-contrôle nichée, qui ne va pas dans ce sens-là. Donc, comme toujours, le signal existe, mais il n'est pas franc. Et dernièrement, l'étude française qui a été demandée et qui sera disponible à la fin du mois d'avril, si ma mémoire est bonne, sera très importante dans le contexte. Voilà, donc, c'est un problème qu'on suit.

M. VITTECOQ : Il y a un élément nouveau qui est le résultat de cette étude en avril. Donc, je trouve que c'est cohérent avec...

M. ABADIE : C'est pour ça que l'article 20 a été déclenché parce que de toute façon, il n'y avait pas franchement de choses nouvelles depuis quelques mois, depuis le mois de septembre quand on avait sorti AVANDIA. Donc, c'est surtout le fait que la France souhaite faire une étude, d'une part, que cette étude a été portée à la connaissance du rapporteur et qu'on est revenu effectivement sur quelque chose qui, de toute façon, existait, mais qui n'est pas franchement nouveau. Donc, je crois qu'effectivement, l'étude française sera très importante.

M. VITTECOQ : Pierre, il faut qu'on avance. PIOGLITAZONE va revenir je crois à la prochaine commission d'AMM et nous aurons le temps d'en débattre pleinement. Je crois qu'il doit être vu par la PV dans les prochains jours.

Sur ce sujet je crois que nous en débattons aussi à la prochaine commission d'AMM avec les conditions de prescription et délivrance. On arrête là sur le CHMP.

▪ Procès-verbal de la dernière commission d'AMM

M. VITTECOQ : Le PV de la commission si vous avez des commentaires ?

M. THERY : Je n'ai pas vu dans le procès-verbal la correction qui avait été acceptée lors de la dernière commission d'AMM de remplacer le terme « ajouter » à la place de « supprimer ».

C'était à propos du KRENOSIN et de la TEOPHYLLINE intraveineuse. Il était convenu de supprimer la phrase qui a été mise en en cas de surdosage.

Mme MIZOURI : Si, on avait bien précisé qu'on supprimait, en fait, la réserve qui avait été indiquée dans la précédente commission. Comme ça n'allait pas, on supprimait tout le bloc, comme cela avait été indiqué dans la précédente commission. En fait, vous n'étiez pas d'accord avec ce qui avait été mentionné à la commission précédente et donc, nous, on avait demandé à ce que ce soit supprimé, justement.

M. THERY : Alors, ça a été supprimé ?

Mme MIZOURI : Oui. C'est ce qui a été mis là.

M. THERY : Bon d'accord.

M. VITTECOQ : Il y a juste deux points sur le PV que je dirais : il faut rajouter les membres de la pharmacovigilance et deuxième point, tout à fait au début, il y a marqué « M. Danielle VITTECOQ, président de la commission d'AMM ouvre la séance », mais c'est « Daniel » et non « Danielle ». Je vous jure, je revendique mon « L ».

En raison du verbatim de la commission d'AMM, pour qu'il n'y ait pas de hiatus entre le verbatim et le PV de la commission... France, je te laisse expliquer.

Mme ROUSSELLE : Donc, nous rajouterons en début de PV la phrase suivante : « Le procès-verbal liste exhaustivement les dossiers examinés par la commission d'AMM, y compris ceux qui n'ont pas fait l'objet

d'un débat spécifique ». Et concernant la liste des membres qui ont participé à la commission d'AMM, elle sera alignée à celle qui apparaît en annexe du verbatim qui a été mis en ligne hier et donc, qui inclut les membres de la commission de pharmacovigilance qui ont participé aux débats.

M. VITTECOQ : Cette phrase est importante parce que parfois, on fait des modifications dans le relevé d'avis, dans le procès-verbal, alors qu'on n'en a pas discuté par voie orale, mais ça fait partie des dossiers où on dit : « on a entériné le groupe de travail ».

- **Proposition d'adoption de référentiels de bon usage hors AMM**

Mme DUMARCET : Nathalie LABOURET de l'INCA est venue m'aider aujourd'hui exceptionnellement. On va commencer par une actualisation du référentiel de bon usage sur le cancer du sein.

En fait, c'est une actualisation annuelle et aucune situation nouvelle hors AMM n'a été identifiée, donc il n'y a pas de nouveau PTT (Protocole Thérapeutique Temporaire), pas non plus de nouvelle situation non acceptable identifiée. Par contre, on peut noter qu'il y a des PTT qui se sont transformés en AMM et ça, ça va dans le bon sens, les protocoles thérapeutiques ont joué leur rôle d'anticipation d'accès pour les patients aux produits innovants. Je veux parler du TAXOTERE qui est passé en AMM, dans la situation en association à la DOXORUBICINE et au CYCLOPHOSPHAMIDE dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable. Et puis, là, j'apprends que HERCEPTIN, qui faisait aussi l'objet d'un PTT depuis 2009 en adjuvant en associant avec PACLITAXEL ou DOCETAXEL, est devenu une situation d'AMM.

Concernant ce référentiel, des produits sont sortis de la liste pour différentes raisons. Il y en a trois qui sont sortis parce qu'il y avait des situations non acceptables identifiées : cancer du sein toute situation, pour BICNU, BUSILVEX et ZAVEDOS. On a retiré ces fiches puisque personne n'utilisait ces médicaments dans le cancer du sein et qu'il n'y avait plus vraiment de raison de maintenir ces fiches. Au début, on a voulu les mettre pour dire : « il ne faut vraiment pas traiter les cancers du sein avec ces médicaments ».

Mme LABOURET : Je vais peut-être juste ajouter quelques mots parce qu'on est quand même à la troisième mise à jour annuelle, plus des mises à jour intermédiaires pour le cancer du sein. Ce travail portant le nom de « référentiel de bon usage », il s'agissait de messages qui relèvent plus des recommandations.. Maintenant, on a voulu vraiment être dans le classement qui nous est demandé et non pas donner des messages « il faut prescrire ou pas ». Souvent, certains médecins de terrain nous disent « Pourquoi c'est sorti ? Le message est flou », la réponse est : « c'est parce que ce n'est pas le lieu ».

Mme DUMARCET : D'autres produits sont sortis du référentiel parce que les produits, eux-mêmes, ont été radiés de la liste hors GHS : FARMORUBICINE, NAVELBINE, TAXOL et ELOXATINE ont été retirés en 2010. Depuis qu'on a commencé à travailler sur cette actualisation, il y a encore deux autres produits qui sont sortis de la liste le 1^{er} mars 2011 qui sont CAMPTO et GEMZAR. Ce sont les seules modifications de ce référentiel que j'avais à vous signaler.

Je vais peut-être passer au référentiel en oncopédiatrie. C'est un référentiel qu'on a eu beaucoup de mal à établir parce que c'était compliqué de faire le tri dans les AMM existantes entre ce qui était prescrit chez l'enfant et ce qui ne pouvait pas être prescrit. Il y a des mentions pédiatriques contraignantes dans les RCP dont, justement, je vais vous parler.

Dans les situations strictement hors AMM identifiées, il y a une insuffisance de données pour qu'on puisse donner un PTT. Je rappelle que lorsqu'on veut donner un PTT, on évalue le bénéfice-risque. Ce n'est pas un accord d'experts, le substratum repose sur des données publiées. Entre autres, je veux parler du sarcome d'Ewing et des rhabdomyosarcomes qui sont certainement traités en pratique avec CAMPTO et HYCAMTIN, . Mais en fait, il n'y a pas de données très solides. Le débat avec le groupe d'experts a porté sur : si l'AFSSAPS dit qu'il y a un bénéfice-risque favorable, on voit mal comment la recherche clinique va pouvoir évoluer et comment les patients vont être inclus dans des études alors que l'AFSSAPS aura dit qu'il y avait déjà un bénéfice qu'elle actait. Donc, il n'y a aucun PTT.

Par contre, cela nous a amené à regarder les mentions pédiatriques dans les différents RCP d'anticancéreux et vous voyez que parfois, il est marqué... (CAMPTO est maintenant rayé de la liste, mais quand même, au moment où on l'a regardé, il était sur la liste). Il est marqué qu'il est réservé à l'adulte alors qu'il y a des prescriptions dans le sarcome d'Ewing et dans le rhabdomyosarcome, qui certes n'entrent pas dans le cadre d'un PTT. Mais que fait un médecin qui prescrit alors que cette mention existe ? Donc, on a dit qu'il fallait que certains anticancéreux fassent l'objet d'une révision de leurs mentions pédiatriques actualisées en fonction des dernières publications parce que l'AMM ou la révision du RCP peuvent dater et

ne pas correspondre à ce qui se passe vraiment chez l'enfant. Il peut y avoir des données qui font que la mention « réservé à l'adulte ou contre-indiqué chez l'enfant » devrait être modifiée.

Une fois qu'on a dit ça, on s'est heurté à des médicaments qui étaient en procédure européenne et donc, c'est un peu difficile d'aller faire modifier ces libellés. Mais on l'a signalé pour qu'il y ait, peut-être à l'occasion d'une révision du libellé ou pour autre chose, cette notion en tête.

M. RICHE : Simplement un commentaire rapide pour deux choses. D'une part, pour ce que tu viens de dire, effectivement, c'est de la prescription hors AMM, hors PTT ; et l'autre chose, c'est pour les produits effectifs qui sortent et qui avaient des PTT et qui, donc, tombent dans le commun du hors AMM. Il y a un groupe, je crois, qui travaille actuellement dans le cadre des assises sur le hors AMM. Je pense qu'on avait commencé à réfléchir avant que toutes ces assises se mettent en place. Au mois de décembre, on avait eu une première réunion de réflexion. Je crois que le directeur pourra nous donner son avis, mais il est sage d'attendre que les assises se prononcent et à partir de là, de réfléchir et de décliner en fonction des consignes qui seront prises dans ces assises. Mais, si le directeur veut donner un...

M. MARANINCHI : Oui, un petit mot puisqu'on l'a déjà évoqué. La décision de Jean MARIMBERT d'autoriser l'usage d'un médicament en dehors de l'AMM était une décision extrêmement forte et lourde réservée à des médicaments innovants. Il va de soi que je soutiens très largement cette décision qui « donne le la » à l'accès régulé à des molécules innovantes pour des malades avant que les firmes n'aient eu envie (ça peut arriver) de développer ce type d'indication. Dans « PTT », il y a « T », « temporaire ». Donc, c'est un accès régulé et vous avez pu démontrer dans votre groupe de travail, que je félicite, que ce système existait et pouvait être dynamique ; c'est-à-dire remettre en question au moins une fois par an l'état de la pratique dite « hors AMM » pour l'autoriser ou l'interdire en publiant des situations non acceptables. C'est-à-dire qu'il y a une grave responsabilité du prescripteur pour utiliser des médicaments dans les situations non acceptables.

Le deuxième point, donc il faut continuer bien sûr et j'engagerai la responsabilité du directeur de l'agence. La vraie question c'est : faut-il le limiter à des médicaments onéreux ? Notre principe, c'est la sécurité et ce n'est pas spécialement le coût. Donc, il est probable qu'il faille étendre ce champ, mais nous allons attendre la fin des assises (mais la courbe d'expérience qu'il y a eu sur ces prescriptions est très satisfaisante en termes d'accès et de sécurité) et qu'il faille l'étendre à des molécules éventuellement non réservées aux hôpitaux, mais prescrites par les hôpitaux. C'est le cas de la chimiothérapie orale pour le cancer, mais qui peut s'étendre dans d'autres types de pratiques, puisqu'il est assez paradoxal de réguler la pratique à l'intérieur de l'hôpital sur l'anti-angiogénèse intraveineuse, par exemple, et que par contre, on puisse prescrire, pas la même molécule, mais un principe actif anti-angiogénèse sans la moindre régulation avec probablement les mêmes effets secondaires.

Donc, je crois que ça va être au cœur du débat des assises. Beaucoup considèrent quand même que c'est trop compliqué ou que c'est trop facile, mais ça interpelle réellement. En tous les cas, je tiens à dire que c'était la responsabilité du directeur de l'agence d'avoir pris cette décision et que nous l'assumons. Alors, on a voulu le présenter en commission, comme c'était le cas, même si la commission d'AMM ne vote pas sur une situation qui est hors AMM, mais qui engage quand même la responsabilité de l'agence sur ce qu'on appelle le bon usage. Je pense que cette agence n'est pas compétente pour réguler le bon usage du médicament et en particulier pour des médicaments innovants dont la nature est qu'ils sont peut-être moins sûrs que des médicaments pour lesquels la courbe d'expérience est longue. C'est la contrepartie de l'accès rapide à des molécules innovantes. Ça veut dire qu'on doit pouvoir le remettre en question fréquemment et rapidement et l'étendre. Voilà donc le programme de travail. Continuez-le puisqu'il sera effectif à la fin des assises selon toute vraisemblance et en l'étendant évidemment à des molécules qui ont des risques. Qu'elles soient réservées à des hôpitaux ou non ou remboursées en sus de la liste des molécules n'est plus le sujet. Il y a certaines molécules qui n'étaient pas dans cette liste et qui ont posé des problèmes qu'on aurait pu juguler par ce type de pratique.

M. VITTECOQ : Je soutiens ce que tu as dit et en tout cas, je rends hommage aux décisions de Jean MARIMBERT parce qu'elles n'étaient pas faciles. Je me souviens des discussions qu'on a eues à l'époque. Je m'étais prononcé aussi sur le caractère un peu choquant que ce soit limité aux produits coûteux. Alors, qu'en fait, à vrai dire, c'est le risque qui compte. Bien sûr, le bénéfice-risque. Le pari, je trouve, est réussi, on peut le dire aujourd'hui. On le doit quand même, malgré tout, à des personnes (je pense à Nathalie particulièrement, les personnes sont fondamentales) et à la commission, bien entendu, et aussi parce qu'il y a une structure qui s'appelle l'INCA qui a permis de pondérer les choses et que dans d'autres champs, il faudra trouver aussi des interlocuteurs qui puissent avoir ce poids-là.

M. MARANINCHI : Il n'est pas impossible – on va faire la tournée des popotes – que les groupes de travail que je fréquente ici et ailleurs aient la capacité à examiner la relation bénéfice-risque d'un produit nouveau, éventuellement dans son indication, et formulent les situations non acceptables, si nous les aidons à

l'intérieur de l'agence. L'INCA a produit de la documentation, bien sûr, pour faciliter le travail des experts, mais je pense que l'agence peut aussi le faire.

M. VITTECOQ : Bien sûr, mais ce n'était pas dans ce sens-là que je disais cela. C'est dans le sens que les oncologues respectent les avis de l'INCA et cette synergie avec l'AFSSAPS a pesé dans la réussite. Ce qu'il faut, quand on rentre dans le domaine des PTT, c'est que les avis soient suivis parce que sinon, on va dans des débordements. Oui, je crois que notre bilan, on peut dire est positif, aujourd'hui, mais il est lié aussi à ces conjonctures.

Mme BONGRAND : Je voulais aussi faire un rappel sur le rôle des pharmaciens des CHU dans la commission innovation qui ont été à l'origine, puisqu'on récoltait tout ce hors AMM (Fiches CBU), et d'ailleurs on a demandé auprès des pharmaciens de la commission innovation, qui souhaitent que l'on continue à suivre ces molécules. Vous avez vu, en 2010, certaines molécules qui sont passées dans les GHS. Ça continue en 2011. Ça continuera puisque, de toute façon, le but final est que tout soit dans les CHS. Et d'ailleurs, l'an dernier on était soumis à une augmentation des hors GHS de 10 % (c'est 3 % cette année). Donc, vous voyez un petit peu la pression. Ce qui est important, c'est que l'on continue à suivre ces molécules. C'était un début, certes, mais c'est quand même choquant qu'on suive les molécules sur la base de leur prix. Les OMEDIT aussi souhaitent que l'on continue à suivre ces molécules et leur usage hors AMM.

M. MARANINCHI : Ici, on ne parle pas de coût, on parle de sécurité et d'accès à la population en termes de sécurité, donc rien n'empêche de continuer à produire des RBU dont se saisiront ou pas les payeurs qu'ils soient intrahospitaliers ou extrahospitaliers.

M. ARMENGAUD : Je veux juste dire un mot avec le problème chronique en pédiatrie des prescriptions hors AMM, en particulier en néonatalogie. En cancéro, par exemple, c'est quand même rappeler le travail qui est fait dans le groupe du plan d'investigation pédiatrique où on impose quelque part dans le développement de molécules un regard sur l'enfant et d'inclure des enfants dans les études pour ne pas être toujours dans l'insuffisance de données chez l'enfant et ces difficultés. C'est assez difficile parce que l'enfant est exclu des nouvelles molécules pratiquement. C'est toujours une indication extrêmement pointue ciblée sur l'adulte pour une pathologie cancéreuse de l'adulte qu'on ne trouvera pas chez l'enfant et du coup, l'enfant est exclu. Or, ces molécules, on en a besoin, on peut en avoir besoin. Et les PIP apportent quand même beaucoup. Là, on est très en amont, mais c'est pour essayer de sortir de cette impasse et sortir du passif.

M. DEMOLIS : C'est aussi le sens de mon intervention aussi pour vous préciser que pour les molécules qui sont sur le marché depuis un certain temps, il y a une procédure qui s'appelle le « work sharing pediatric » où chacune à son tour (ça va être lent), on voit toutes les procédures centralisées. On demande aux industriels qui détiennent une AMM de nous faire passer toutes les études dont ils ont connaissance, qui ont pu être menées chez l'enfant, y compris si elles sont à priori sans aucun intérêt. A nous de les épilucher pour savoir ce qui est digne d'être mentionné dans le RCP, pas forcément au titre de l'indication, mais pour incorporer ces données. Donc, la work sharing pediatric est en marche, on essaie de faire le ménage là-dedans. C'est aussi une autre procédure. Les PIP, c'est extrêmement important.

Dernier petit point puisqu'on faisait le générique sur l'histoire glorieuse des PTT et des RBU. Je voudrais qu'on n'oublie pas de saluer également les équipes de l'évaluation, ici à l'agence, avec les évaluateurs aussi bien de pharmacovigilance que d'efficacité qui ont aussi beaucoup travaillé là-dessus.

M. LECHAT : Je vous rappelle, les PIP, c'est depuis trois ans. Ce sont des plans de développement, donc on verra l'efficacité des PIP dans les années qui viennent.

M. MARANINCHI : Puisqu'on fait un peu de baratin autour des RBU et qu'on salue tout le monde et c'est bien mérité, rappelons-nous aussi qu'ici, on exerce l'autorité, on dit ce qui est autorisé ou ce qui n'est pas autorisé et on en assume la responsabilité. Et à l'évidence, ça ne se fait pas tout seul. Quoi qu'en disent certains grands experts, ce n'est pas un expert dans un bureau, si sage soit-il. Ça signifie que c'est un travail inter-groupes et inter-agences pour arriver à une décision qui soit acceptable et équitable et qui soit suivie. Et ça, c'est notre job primaire, ici. Et qu'on s'allie à des groupes de travail, qu'on s'allie à des sociétés savantes en respectant les conflits d'intérêts, qu'on s'allie à une agence thématique va de soi parce que ce qui compte c'est le produit final. Mais le produit final, c'est le produit de l'agence. Et ça, je voudrais qu'on insiste parce qu'on engage notre responsabilité collective sur le bon usage du médicament en termes de sécurité. On ne connaît que l'AMM parce que c'est le seul texte où on a une évaluation de la relation bénéfice-risque, mais on est capable, et je pense que ça le prouve, qu'on peut mobiliser des compétences pour statuer ensuite sur l'autorisation ou non d'usage de médicaments.

Voilà. C'était juste pour ouvrir la piste très controversée qu'il va y avoir en sortie des assises.

Mme DURMARCET : Je continue avec MABTHERA dans le purpura thrombotique thrombocytopénique. En fait, on avait déjà donné un avis favorable pour l'indication hors AMM de MABTHERA en 2009, mais on avait suspendu la décision de ce protocole thérapeutique parce qu'il a été observé un effet indésirable grave dans une étude en cours qui comparait MABTHERA aux traitements de référence (corticoïdes et échanges plasmatiques). Etais survenu un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Nous avons suspendu la publication de ce PTT dans l'attente d'avoir un éclairage sur ce qu'il en était sur ce SEPR. En fait, il a été dit que ce syndrome d'encéphalopathie était lié au PTT (au purpura plus qu'au RITUXIMAB) parce qu'il avait déjà été observé dans d'autres purpuras et jamais avec le RITUXIMAB.

M. DEMOLIS : C'est dû au PTI pas au PTT.

Mme DUMARCET : Non, non, c'est quand même un PTT parce que c'est un purpura thrombotique thrombocytopénique, il ne s'agit pas de purpura idiopathique. Ne me faites pas dire ce que je n'ai pas dit, mais c'est vrai que c'est un PTT dans le PTT, donc c'est compliqué. Je ne perds pas le fil. Une fois qu'on a résolu ce problème, qu'on a dit qu'on pouvait diffuser le PTT, entre-temps, il y a eu une étude ouverte qui a été publiée sous la forme d'un abstract qui conforte l'utilité du MABTHERA dans le PTT. Et donc, maintenant, je vous soumetts le Protocole Thérapeutique Temporaire : « rituximab dans le purpura thrombotique thrombocytopénique réfractaire aux échanges plasmatiques », ayant défini la situation de réfractaire comme l'absence d'augmentation des plaquettes au cinquième jour, malgré des échanges plasmatiques quotidiens ou par la rechute des plaquettes à l'espacement des échanges plasmatiques. La dose est administrée à J1, à J4, puis à J15.

Le centre de référence a déjà un registre de suivi de ces patients. Donc, ces patients vont rentrer dans ce registre. Ça me donne aussi l'occasion de dire que concernant MABTHERA, il existe un grand nombre de situations hors AMM en PTT et que le produit va être génériqué. Donc, la firme ne veut plus rien faire, même pas sponsoriser le produit dans le cadre d'un PHRC. C'était le cas, il y avait un PHRC qui était proposé dans le PTT (le purpura) et il avait été demandé à la firme de payer au moins les produits, mais elle a refusé. On va un petit peu droit dans le mur parce qu'il y a des PTT dans le lupus, les vascularites, les greffes et que j'en ajoute un autre, le purpura, et que je pense qu'on aura jamais d'extension d'indication dans ces situations. Il faudra peut-être faire quelque chose avec la firme pour voir.... Je pense que MABTHERA va sortir de la liste quand il va être génériqué peut-être, mais le problème de son utilisation hors-AMM reste posé.

M. MARANINCHI : Notre rôle, c'est quand même de garantir la sécurité des patients, point final. L'anti-CD20 coule à flots en France et est entièrement remboursé. Et s'il y a des situations où on n'a pas de données, on n'a pas de données, donc on ne peut pas recommander l'usage dans les situations où on n'a pas de données. Que je sache, ça ne guérit pas forcément toutes les maladies. Je suis très fier qu'il y ait un PTT dans le PTT, mais je me rappelle qu'en 1998, lorsqu'on a créé le premier OMEDIT avec Jean-Paul CANOT, il y avait déjà des investigateurs. Quand on voulait donner un accès élargi dans les lymphomes non Hodgkiniens à l'époque, il y avait déjà des investigateurs qui voulaient faire dans le PTT. Les malades ne sont pas morts qu'on ne l'ait pas fait. Donc, tant pis pour les autres indications potentielles qui sont orphelines et marginales. On ne peut pas prendre aussi la responsabilité, sous prétexte que l'agence est généreuse à partager des biens de santé, à ce que des produits, qu'ils soient bio-similaires ou d'origine, soient donnés dans toutes les maladies juste pour voir. N'oublions pas que les bénéfiques sont quand même marginaux dans ces indications. Je vous félicite d'avoir fait un cadre extrêmement restreint sur l'usage de l'anti-CD20 dans ce contexte. C'est de notre responsabilité de ne pas autoriser ce sur en quoi on n'a pas de donnée, point.

Mme DEGUINES : Je voulais juste ajouter qu'il y a des cas de LEMP avec ce produit. Alors, justement, dans l'indication cancer, il y en a beaucoup et on en a eu également dans la polyarthrite rhumatoïde, donc c'est un produit un peu inquiétant.

Mme DURMARCET : Un autre anticancéreux utilisé hors oncologie, est l'AVASTIN dans l'œil. Après la saga DMLA qu'on a résolue puisque LUCENTIS a enfin été remboursé, on n'a plus eu à se poser la question si AVASTIN pouvait être prescrit dans la DMLA... ici à l'AFSSAPS en tous les cas. Ceci dit, il y a d'autres pathologies en ophtalmo qui sont un peu sur le même concept de néovascularisation. Et donc, comme les propriétés pharmacodynamiques de l'AVASTIN est d'être anti-angiogénique, on peut aussi poser la question de son intérêt dans les néo-vaisseaux avant 50 ans, c'est-à-dire en dehors de la DMLA, dans les néo-vaisseaux liés à une rétinopathie diabétique, à une prolifération de néo-vaisseaux cornéens. En fait, on se heurte au fait qu'il y a très peu d'études de bonne qualité, des études ouvertes, pas comparatives. On se heurte au fait qu'il existe sur le marché un produit spécifiquement dédié à l'injection intra-vitréenne, le LUCENTIS, et que donc, détourner l'AVASTIN qui est en flacon multi-doses pour l'œil, ne correspond pas tout à fait aux fonctions de l'AFSSAPS. Donc, en fait, les ophtalmos sont très déçus, mais on a mis toutes ces situations en insuffisance de données.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a un développement du LUCENTIS dans ces différentes indications ?

Mme DUMARCET : Oui, le LUCENTIS continue à étendre ses indications. Entre autres, il a eu récemment une extension dans le diabète. Donc, on espère qu'il continue sur cette lancée-là, mais il ne va peut-être pas tout couvrir, parce qu'il y a des niches. La téléangiectasie, par exemple, ce n'est pas une indication où il y a beaucoup de patients. Mais, en tous les cas, c'est vrai que c'est compliqué parce que, comme c'est un produit d'exception, les ophtalmos ne peuvent pas prescrire hors AMM, LUCENTIS.

M. VITTECOQ : C'est-à-dire qu'il y a insuffisance de données. Le LUCENTIS doit démontrer l'intérêt et après, ce sera un autre débat de savoir si LUCENTIS peut être changé par AVASTIN, mais ce n'est pas notre problème à nous ici.

Mme DUMARCET : Alors, puisque je parlais de LUCENTIS, je continue. Alors là, je change de cadre. Cependant, LUCENTIS n'étant pas sur la liste hors GHS, la HAS a demandé l'avis de l'AFSSAPS dans le cadre de l'article 56 de la loi de financement de la Sécurité sociale. Je vous rappelle que l'article 56 c'est un peu la déclinaison des protocoles thérapeutiques temporaires en ville pour les médicaments qui relèvent d'une affection en longue durée ou d'une maladie rare. Le champ se limite à l'affection longue durée, maladie rare. Sur saisine du ministère, la HAS doit donner son avis sur : est-ce que les produits hors AMM peuvent être remboursés à 100 % en ville dans le cadre d'une maladie rare ou d'une ALD (Affection Longue Durée) ?

Donc, on a été saisi, nous, pour se prononcer sur l'utilisation de LUCENTIS dans une maladie que vous devez tous connaître, le pseudoxanthome élastique. Le pseudoxanthome élastique est une maladie des fibres élastiques qui affecte principalement la peau, les parois artérielles et la rétine. Quand ça affecte la rétine, ça entraîne des stries angioïdes et ces stries sont liées à des néo-vaisseaux. Et donc, on retombe sur les propriétés pharmacodynamiques anti-angiogéniques du LUCENTIS. On peut penser qu'effectivement, le LUCENTIS puisse être un plus pour ces patients, parce que quand ils commencent à être atteints, ils vont, une fois sur deux, perdre la vue assez rapidement.

Dans les études (il y a très peu d'études en fait), on a une étude sur 15 yeux et dedans, il n'y a que 3 patients qui ont un pseudoxanthome élastique. Ceci dit, on a pris comme position de ne pas s'opposer et d'avoir un avis plutôt favorable sur une extrapolation des données pharmacologiques à dire que LUCENTIS pouvait être effectivement remboursé chez les patients qui avaient cette maladie rare et qui avaient une atteinte oculaire. Et on a essayé un peu de border en disant que c'était en cas d'objectivation des néo-vaisseaux. Voilà.

C'est pareil. C'est une situation hors AMM, donc vous n'avez pas à vous prononcer pour ou contre, mais vous pouvez avoir une objection à la position qu'on a prise en comité de qualification de dire « oui ».

On est gêné parce que, de toute façon, à chaque fois qu'on va être dans l'article 56, dans les maladies rares, on va être avec « pas de données », on va engager l'AFSSAPS, c'est-à-dire qu'on doit évaluer un bénéfice-risque, alors qu'on n'a pas vraiment de données sur le bénéfice et qu'on a des scrupules à enrayer la prise en charge de ces patients.

M. VITTECOQ : C'est temporaire ?

Mme DUMARCET : C'est temporaire, c'est trois ans pour l'article 56. Sachant qu'il n'y aura jamais d'étude. Là, le LUCENTIS ne va pas aller dans le pseudoxanthome élastique.

Mme BONGRAND : Excusez-moi, mais il y a un problème de fond et tout le monde le sait, sur le problème AVASTIN / LUCENTIS. Non seulement, on fait de l'AVASTIN dans le hors AMM du LUCENTIS, mais on fait de l'AVASTIN même dans l'AMM du LUCENTIS. On en a parlé aux Assises du médicament, je participe au groupe 3 (hors AMM). On l'a abordé récemment au cours d'une séance spécifiquement axée sur le juridique avec des juristes avec qui on a pu aborder ces questions.

Je voulais juste prendre une dépêche de l'APM qui date du 14 mars et qui donne des chiffres aux Etats-Unis. C'est pareil chez nous. On en a parlé au niveau des pharmaciens de CHU, c'est pareil partout. Aux Etats-Unis en 2008, sur tous les bénéficiaires concernés, 64 % étaient faits avec de l'AVASTIN dans la DMLA, 35,6 % avec du LUCENTIS. L'AVASTIN, pour les 64 %, cela a coûté 20 millions de dollars. Je suis désolée, on ne devrait pas parler d'argent, mais le problème est que c'est pour des raisons économiques qu'on en arrive à faire ce hors AMM. Il y a vraiment un problème qu'il faudra résoudre un jour. 20 millions de dollars pour les 64,4 % des patients qui ont été traités dans la DMLA en 2008 aux Etats-Unis. 536,6 millions de dollars pour ceux qui ont été traités avec le LUCENTIS. Donc, inutile de vous dire que Medicare, y est sensible... Ça fait 516,6 millions de dollars supplémentaires quand on a utilisé le LUCENTIS. On ferait une étude en France, comme ça, actuellement, on n'aurait pas ces chiffres, bien sûr, mais, probablement, on aurait exactement le même problème.

Tout le monde continue à faire de l'AVASTIN hors AMM et même quand LUCENTIS a l'AMM. Il y a vraiment un jour où il faudra qu'on se penche vraiment sur ce problème qui est un problème de fond pour des raisons économiques. Je suis désolée, mais la vraie vie, c'est ça.

M. MARANINCHI : C'est aussi pour des raisons de sécurité. Il faut quand même que les investigateurs sachent que quand l'AFSSAPS a donné une contre-indication, ils le font en leur âme et conscience et ils engagent leur responsabilité à utiliser l'AVASTIN ou l'eau de javel diluée à l'intérieur de l'œil. Vous, vous avez statué. En ce qui concerne le problème économique, il est variable selon les pays, bien évidemment. La Food and Drug est interpellée sur les prescriptions off-label comme nous le sommes, puisqu'elle est supposée garantir la sécurité et les compagnies d'assurances, aussi. C'est un débat, c'est agréable de voir qu'il est mondial. Et pour des raisons de sécurité, il me semble que nous devons être extrêmement fermes sur les réserves qu'on doit émettre sur les prescriptions off-label en ce qui nous concerne, sans parler de leurs conséquences économiques, puisque ce qui est fait dans ce cadre-là (l'argent qui est mis là-dedans) n'est pas utilisé pour d'autres pathologies.

Mme DUMARCET : De toute façon, on n'en sortira pas parce qu'on est en train de discuter d'un unidose à versus un multi-dose. Si LUCENTIS était en flacon, ça serait aussi beaucoup moins cher. Donc, on n'est même plus en train de parler de deux produits, on est en train de parler de deux présentations pharmaceutiques, en fait.

M. VITTECOQ : Ce débat est détestable depuis le début parce que, sur le fond, ça met les experts dans une situation épouvantable, alors que c'est quelque chose qui est choquant de la part de l'industrie pharmaceutique. C'est l'industrie pharmaceutique qui ne se met pas à son honneur en ayant des pratiques comme celles-là, c'est tout, voilà.

M. RICHE : On peut peut-être attendre les assises déjà, justement, parce que ce débat a été abordé dans les assises, et puis on déclinera.

Mme BONGRAND : C'est grâce à l'AFSSAPS d'ailleurs qu'est mis en place le GEFAL, l'essai AVASTIN / LUCENTIS, c'est l'AFSSAPS qui a permis que cet essai ait lieu, qui est en cours, je ne sais pas quand est-ce qu'on aura... Nathalie ?

Mme DUMARCET : C'est toujours en cours.

Mme BONGRAND : Elle est payée par la Sécu.

M. VITTECOQ : Là, on a fini pour les PTT. J'en profite que j'aie une brochette de trois ou quatre spécialistes du cancer pour vous poser une question qui est sortie de la boîte il y a deux ou trois jours sur le KETOCONAZOLE dans le cancer de la prostate. Moi, je voudrais que ce soit clair, clair, assez rapidement des gens du côté de l'INCa. Est-ce que ce produit a un intérêt dans le cancer de la prostate ou pas ? C'est qu'en pratique, sur le fond, le KETOCONAZOLE, on est sur à la fois un retrait et un intérêt dans le syndrome de Cushing. Mais il paraît que dans la prostate, cela a-t-il un intérêt ?

M. MOREAU : Cela nous est tombé dessus aussi cette semaine. Personnellement, je ne savais pas que ce produit était vraiment utilisé dans le cancer de la prostate. On avait fait une biblio et apparemment, son intérêt n'est pas extraordinaire. Je pense qu'on va profiter du groupe de demain, du GTOH, pour mettre ça sur table et en discuter, essayer de communiquer le plus rapidement possible parce qu'on reçoit des appels de patients qui reçoivent ce produit et qui commencent à avoir des craintes sur sa disponibilité.

M. VITTECOQ : Peut-on considérer que nous avons fait le tour de ces PTT et référentiels et qu'ils sont approuvés ? Pas de commentaire, donc approuvé. Merci, Nathalie.

▪ Dossiers étudiés par le groupe de travail interne 229 du 09 mars 2011

M. MOREAU : Je ne suis pas Peggy. Peggy ne peut pas présenter ces médicaments dérivés du sang et je le fais à sa place. Je vous présente toutes ses excuses. Tout d'abord. Je vais commencer parce qu'il y avait eu deux coquilles. Ce ne sont pas des avis défavorables, mais des avis favorables pour les deux premiers renouvellements biennaux.

Comme vous le savez, certains médicaments dérivés du sang qui sont issus de dons rémunérés sont soumis à ces renouvellements. Et là, il s'agit d'un facteur 9 et d'un inhibiteur de la C1-Esterase pour qui les groupes ont donné des avis favorables sous réserve de fournir les derniers PSUR et aussi, pour l'inhibiteur de la C1-Esterase, de fournir une synthèse des cas d'augmentation de la fréquence des prises d'angio-œdème depuis la commercialisation du produit en Europe.

Le troisième produit est aussi un médicament dérivé du sang. C'est un facteur 13 où il s'agit simplement d'un nettoyage de printemps et un alignement sur le QRD template et sur le core datasheet de la compagnie. Donc, on est plus ou moins favorable aux propositions de la compagnie. Il y a deux bémols. Un en 4.6, sur la section « Grossesse et allaitement » où la firme souhaite indiquer que l'utilisation clinique de ce produit, FIBROGAMMIN, pendant la grossesse n'a pas montré d'effets négatifs pendant la grossesse, ni sur le développement péri- et post-natal. Ces données ne sont pas justifiées, donc, on demande au minimum à la firme de justifier ces données. Donc, on refuse tant qu'il n'y a pas de justification. Et aussi, certaines mentions sur la traçabilité où il y a des redondances parce que la traçabilité est obligatoire en France et il s'agit ici d'un RCP national. Voilà. C'est tout ce que j'avais à vous dire sur ces trois produits.

M. VITTECOQ : Merci bien on va considérer votre groupe approuvé.

- **Dossiers étudiés par le groupe de travail prescription médicale facultative n° 20 du 3 juin 2010**

▪

M. LIARD : Dans le groupe PMF, on a une série d'avis favorables sur lesquels je vais passer rapidement, si vous permettez parce que ce sont des effets mineurs :

- MACROGOL BIOGARAN : c'est une modification d'harmonisation avec le FORLAX qui est le princeps ;
- DERMAZOL 1 % qui est du nitrate d'éconazole, c'est une modification de l'information à la demande de l'AFSSAPS et c'est également un avis favorable ;
- Le DIARMONIS 200 NIFUROXAZIDE : c'est une mise en conformité, également une directive européenne et les remarques du work sharing européen, c'est donc un avis favorable ;
- On va revenir sur ELUDRIL : il y avait une première demande concernant la modification de...

M. MORELLE : Excusez-moi, je vais intervenir parce que là, on va un peu vite, et il se trouve que pour certains produits, il y a des personnes qui ont des conflits d'intérêts.

M. LIARD : Oui, alors je veux bien qu'on s'arrête à chaque produit...

M. MORELLE : En fait, il y a des personnes qui doivent sortir de la salle pour certains dossiers. Je ne peux pas vérifier. Si on va aussi vite, je ne peux pas vérifier.

M. LIARD : OK. Alors, je vais aller moins vite et je recommence. MACROGOL BIOGARAN. Avis favorable, modification suite à une harmonisation avec le FORLAX qui est le princeps.

M. MORELLE : Ça m'aurait arrangé que vous les preniez dans l'ordre de l'ordre du jour.

M. LIARD : Ah ! Je veux bien prendre dans l'ordre, mais c'est parce que l'ordre a été bien modifié (j'ai reçu les dossiers hier), je n'ai pas pu remettre tout ça dans l'ordre, vu que c'est complètement éclaté dans les différents dossiers. Alors, vous voulez quel ordre ? L'ordre du jour ?

M. MORELLE : Oui, l'ordre du jour.

M. LIARD : Alors, MAGNESIE SAN PELLEGRINO.

M. MORELLE : Il n'y a pas de conflit.

M. LIARD : On peut commencer comme ça ? Il n'y a pas de conflit d'intérêts avec MAGNESIE SAN PELLEGRINO. Moi, j'ai un conflit avec mes feuilles, en revanche.

MAGNESIE SAN PELLEGRINO, il y a deux points, c'est une mesure d'instruction concernant le 5.3. On demande que ce soit mis en conformité avec l'European Guideline. En revanche, c'est un avis favorable concernant le 4.7, 4.9, c'est-à-dire des remarques sur la conduite et le surdosage, simplement des modifications mineures du RCP. Pas d'objection ?

D'accord, donc je vais prendre la suite selon l'ordre du jour.

EUCARBON, c'est un petit peu plus compliqué. EUCARBON, c'est une demande d'AMM pour un médicament qui comporte 4 principes actifs (séné, rhubarbe, charbon végétal et soufre) et qui était une demande d'AMM selon les modalités d'un usage bien établi. Nous proposons un projet de rejet parce qu'il n'y avait aucun essai qui nous ait été soumis dans la littérature regroupant les 4 principes actifs. Ils l'étaient séparément, mais pas de façon simultanée, donc on n'avait pas de travaux sur lesquels on puisse se référer

qui concernent ces 4 principes actifs. Les données de sécurité clinique nous semblaient tout à fait insuffisantes dans ce qui nous a été fourni et ne permettent pas de conclure à la sécurité d'emploi du produit. L'information proposée dans le RCP nous semblait également tout à fait approximative. Et donc, nous proposons à la commission d'entériner le projet de rejet qu'a proposé le groupe.

Ensuite, le FLURBIPROFENE. Un dossier également un petit peu plus compliqué sur lequel j'aimerais attirer votre attention. C'est une demande d'AMM avec demande de délistage. C'est-à-dire que le FLURBIPROFENE existe déjà, ANTADYS, mais il est listé en liste 2. Et là, on avait une demande pour du FLURBIPROFENE THERAMEX, mais avec délistage dans l'indication « dysménorrhée chez la jeune femme et la femme en activité génitale ». Ça nous a effectivement posé un certain nombre de problèmes. Autant l'indication en PMF nous semblait tout à fait pertinente, puisqu'elle existe déjà, elle fait partie de l'avis au fabricant, je crois.

Mais nous nous sommes évidemment penchés sur la sécurité du produit et il y a quand même un certain nombre de publications dans la littérature qui ont été relevées par la pharmacovigilance et sur les données de pharmacovigilance, d'insuffisance rénale aiguë, y compris chez des femmes jeunes dans le traitement de la dysménorrhée avec le FLURBIPROFENE. On s'est donc prononcés pour un projet de rejet sur la demande de délistage pour des raisons de sécurité, car il ne nous semblait pas que les données de sécurité soient suffisamment probantes pour que ce produit puisse être délisté.

Alors, ce qui a fait l'objet de beaucoup de discussions, bien sûr, c'est qu'on peut nous rétorquer que probablement c'est du même niveau que l'ibuprofène et l'acide tiaprofénique qui sont déjà délistés, et que si on regarde les cas d'insuffisances rénales chroniques ou aiguës avec les ibuprofènes, on trouvera probablement la même chose. Cet argument ne nous a pas semblé suffisant pour pouvoir l'accorder, mais pose simplement le problème de la réévaluation, peut-être, des anti-inflammatoires dans les conditions de prescription médicale facultative et plus particulièrement, devant le comptoir. Ce n'est pas l'objet du débat immédiatement, mais concernant ce produit-là, on vous propose donc un projet de rejet ; en acceptant que M. le Directeur reçoive certainement des protestations pour dire : « Ce n'est pas pire qu'avec les autres ». Certes, mais ce n'est pas un argument qui nous semble recevable sur ce produit et on vous propose un projet de rejet.

Evaluateur de l'AFSSAPS : En l'occurrence, c'est quand même un « petit peu pire » que les autres AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien). Ma collègue de la pharmacovigilance ne pouvait être là ce matin, mais si vous regardez attentivement le relevé d'avis, les effets indésirables sont certes connus, mais se manifestent, y compris dans les durées de traitement recommandées du FLURBIPROFENE, à savoir 2 à 3 jours de traitement. C'est ce qui avait vraiment sauté aux yeux de ma collègue de la pharmacovigilance. Là où on risque d'être aussi un peu « titillés aux entournures », c'est qu'au premier tour, les données de pharmacovigilance n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation approfondie. Donc, au premier tour, on a proposé une mesure d'instruction en disant : « Merci de proposer des conseils d'éducation sanitaire ». Et ce n'est, finalement au deuxième tour, qu'après avoir reconsidéré l'ensemble du dossier et des données, on est plutôt défavorable à cette demande.

M. VITTECOQ : Je trouve que c'est plutôt frappé du bon sens. Après, c'est un problème d'équité industrielle. C'est-à-dire que si on applique cette règle à celui-là, la logique, ce serait, comme tu le dis, de réfléchir aux autres. Mais, on peut y réfléchir dans un deuxième temps, bien entendu.

M. GAUZIT : Une réflexion. Il n'était pas à l'ordre du jour, on en parle à chaque commission. On en a déjà parlé à la dernière et l'avant-dernière. C'est peut-être un vrai problème.

M. VITTECOQ : On en a parlé la dernière fois à cause de NEXEN.

M. LIEVRE : Il n'y a pas que ça. Les AINS sont des produits sur lesquels il va falloir absolument revenir. Il y a une méta-analyse en réseau qui vient de paraître qui incrimine réellement un certain nombre d'AINS sur le plan cardiovasculaire, pour certains avec une augmentation de la mortalité totale. C'est une méta-analyse en réseau. Elle est bien faite. Elle est cohérente, c'est-à-dire que les comparaisons directes et comparaisons indirectes ne sont pas trop discordantes et cette méta-analyse montre bien la distinction entre les inhibiteurs de COX-2 (CELECOXIB, ROFECOXIB disparu et ETORICOXIB malheureusement commercialisé) et les AINS classiques ; cette distinction, elle repose sur pas grand-chose.

On sait déjà depuis longtemps qu'il y a un continuum d'effets sur COX-1, COX-2 avec des nuances entre les produits, mais la séparation très nette n'existe pas, et très probablement, ce qu'on a mis en évidence avec les coxibs parce qu'on avait la chance d'avoir des essais puissants contre placebo, on ne l'avait pas vu avec les autres parce qu'on n'avait pas eu ces essais puissants contre placebo. C'est vrai qu'il ne s'agit pas de la même utilisation, des mêmes doses, il s'agit des doses anti-inflammatoires ou au moins antalgiques parce que finalement, l'intérêt de ces produits est surtout un intérêt antalgique. Je pense qu'il va falloir s'en emparer. Là, on est dans un problème potentiel qui est d'un autre ordre d'idée que celui du MEDIATOR.

C'est des millions de personnes qui prennent quotidiennement ces produits, en particulier, des gens qui sont à haut risque cardiovasculaire, parce que quand on réfléchit bien, on ne sait pas à qui les donner. Par exemple, les inhibiteurs COX-2, parce que finalement, l'indication, c'est chez des patients à bas risque cardiovasculaire et haut risque digestif. Là, il y a vraiment un problème énorme avec les AINS.

M. VITTECOQ : Il y a deux niveaux. Il y a le niveau bénéfice-risque de cette classe de façon globale et puis, il y a le niveau dans la PMF avec ses deux aspects, devant ou derrière le comptoir. Je ne repousse pas ce débat à plus loin, mais comme il y a déjà le débat sur NEXEN qui va arriver à terme dans assez peu de temps, à mon avis, c'est à partir de ce dossier qu'on peut reprendre le débat si on veut.

M. LECHAT : Oui, parce qu'effectivement, le débat avec NEXEN va nous donner l'occasion d'avoir une comparaison globale des différents anti-inflammatoires, on va voir comment le CHMP évolue. Effectivement, on peut rouvrir le débat sur PMF et anti-inflammatoire. D'une manière générale, rouvrir le débat bénéfice-risque, c'est une entreprise ambitieuse. On ne fera que ça, quoi.

M. RICHE : Ces insuffisances rénales, elles sont hospitalisées pour évaluation. Donc, à ce moment-là, on peut penser que si elles sont hospitalisées, on peut les avoir par les fichiers PMSI, élargis en interrogeant un réseau d'établissements qui peuvent avoir accès à ce qu'on fait chez nous.

Mme BECCHIO : De la même façon, on peut aussi avoir le chiffre des cellulites maxillo-faciales qui sont en nombre important. Je t'avais envoyé une présentation de Serge BOBIN de notre fac. Les patients le prennent d'eux-mêmes puisque c'est en PMF et je voulais réinsister sur le fait...

Je suis nouvelle dans cette commission, j'y suis depuis un an. Il y a un an que je suis arrivée à la commission. En février, on en a déjà parlé et j'avais posé la question, j'avais dit que ça me semblait dangereux que ce soit en PMF et on m'a répondu : « Mais il y en a déjà qui y sont, donc on ne discute pas de ça aujourd'hui, ça sera pour une prochaine fois ». Et le débat revient régulièrement depuis un an à chaque fois qu'on parle de PMF, on passe de IBUPROFENE 100 à 200 qu'on autorise en PMF. Et les patients l'achètent d'eux-mêmes. Les femmes le prennent d'elles-mêmes parce que leur copine leur a dit que ça marchait bien pour calmer les ménorragies.

M. VITTECOQ : François, On y revient aujourd'hui puisque ton groupe dit « non » à ce... Je pense que la commission suit, votre avis, il n'y pas de doute. Maintenant, prépare ton groupe effectivement au débat sur une revue globalement du rapport bénéfice-risque au sein de la PMF des anti-inflammatoires en général. Mais, à mon avis, il faut quand même attendre NEXEN. Dans le calendrier, c'est dans les 2-3 mois qui viennent.

M. LECHAT : On peut attendre 2-3 mois. Et puis, c'est quand même mondial, le débat des PMF. En Angleterre et aux US, tu as l'IBUPROFENE dans les supermarchés.

M. LIARD : Le débat AINS et PMF et automédication parce qu'on refera un petit cours sur les distinctions entre PMF et l'automédication. On parle de situation d'automédication, c'est-à-dire des médicaments non prescrits accessibles directement par les patients. C'est un débat pour le moins européen. Vous avez tout à fait raison. C'est-à-dire que ce n'est pas nous qui sommes encore en pointe. Les Anglais sont bien plus consommateurs que nous en termes d'automédication de molécules anti-inflammatoires, même si ce n'est pas toujours à dose anti-inflammatoire.

Je voulais simplement rappeler une petite chose, c'est que nous sommes constamment préoccupés par les associations en automédication par des gens qui prennent 1, 2, parfois 3 anti-inflammatoires sans le savoir. C'est la même chose que pour le paracétamol et je répète qu'on fait une demande depuis des années qu'il faudra qu'on remette sur le papier que sur tout ce qui est anti-inflammatoire, il y a une lettre A en filigrane sur la boîte, que sur tout ce qui contient du paracétamol, il y a une lettre P. C'est tout ce qu'on demande, avec simplement passer le message : « on n'associe pas de A, on n'associe pas P ». Ce serait tout bête, mais ça permettrait sans doute d'éviter des quantités d'accidents d'association qui se font à l'insu des patients et qui aggravent évidemment, dans les cas des anti-inflammatoires comme du paracétamol, le danger pour eux qui peut devenir majeur.

M. VITTECOQ : Le premier point que tu as dit, c'est-à-dire le débat européen, on ne va pas s'en affranchir. On est obligé de le faire. Je vous rappelle que ALI est revenu par une autre porte qui était la porte de l'automédication via l'Europe. On peut très bien dire qu'en France, on supprime l'automédication pour les AINS, mais ça peut nous revenir 6 mois après par l'Europe. Donc, on n'est pas le village gaulois dans l'Europe. Oui, on est un village gaulois, mais on est dans l'Europe.

M. LIARD : Absolument. Peut-être serait-il pertinent qu'on amorce la discussion sous une forme quelconque, c'est-à-dire soit avec un groupe ad hoc, soit à l'intérieur du groupe PMF, si on veut le considérer comme ça.

Je pense qu'il faut amorcer cette discussion pour le moins au niveau français, mais tout en sachant que ça nous reviendra par le biais européen indiscutablement parce qu'on ne s'en affranchira pas.

Mme BECCHIO : Est-ce qu'on ne peut pas peut-être attendre le débat sur NEXEN, mais faire une publication pour informer le public des dangers, parce que le public n'est pas informé, les pharmaciens non plus et les médecins. Ça a été fait ? Suffisamment ? Je ne sais pas.

M. VITTECOQ : Mais il faut que le débat soit préparé quand même. ...

M. LIARD : Très bien. Le dossier suivant est un débat auquel je vous propose de vous référer page 643 du tome 2 de nos petites affaires puisque ce sera résumé sur cette page-là. Je vous rappelle que le groupe PMF avait été saisi de la demande concernant deux acétylcystéines d'ajouter dans la mention d'effets indésirables le fait qu'il y ait des réactions anaphylactoïdes avec l'acétylcystéine.

Nous avons émis un avis défavorable à cette mention-là en s'appuyant sur plusieurs raisons. Toutes les publications qui avaient été communiquées et qui ont été faites sur le plan international concernaient des formes injectables à des doses qui sont bien supérieures à ce qui est délivré en forme orale. Si l'on acceptait ce point-là, cela avait également deux conséquences. La première, c'est que cela pouvait contre-indiquer éventuellement l'utilisation par voie orale de l'acétylcystéine chez les gens qui avaient fait des réactions anaphylactoïdes à la voie injectable. Or, les réactions anaphylactoïdes sont dose-dépendantes. Ce ne sont pas des réactions qui sont immuno-allergiques, ça dépend essentiellement de la dose. Ce n'est pas parce qu'on a fait une réaction anaphylactoïde à une voie injectable qu'on la fera à la voie orale. Donc, nous avons émis un avis défavorable.

La deuxième raison qui nous avait poussés à cela c'est que l'acétylcystéine est une molécule qui, au fil du temps et bien après son AMM, a pu démontrer qu'elle était d'une efficacité modeste et que si on ajoute des effets potentiellement graves, c'est-à-dire qui peuvent conduire à une hospitalisation, cela doit reposer le problème du bénéfice-risque de la molécule. Donc, dans un souci de cohérence, nous nous étions dit que mettre dans un RCP une réaction anaphylactoïde qui était inappropriée, mais qui remettait en plus en cause la balance bénéfice-risque, nous semblait assez disproportionné et incohérent. Et nous avons dit : « Non, on n'accepte pas l'ajout de cette mention au RCP ».

Mais le groupe pneumo-ORL-ophtalmo n'a point été d'accord avec nos conclusions et a fait les conclusions inverses que nous respectons totalement sur les mêmes arguments. Il y a des réactions anaphylactoïdes avec la forme injectable, il faut en informer les consommateurs, c'est possible. En cas de surdosage, ça peut arriver. Ils nous ont dit qu'ils émettaient un avis favorable. Nous avons donc proposé à la commission, dans sa grande sagesse, de trancher sur ces deux éléments-là.

Et puis, le débat était parti un petit peu tard la dernière fois, on repartait dans nos groupes. Pour ma part, j'étais déjà en retard pour mon groupe suivant, donc ce débat a été tronqué. On le repose ce matin. Que faisons-nous ? Est-ce que la commission se range à l'avis du groupe PMF ? Ou au groupe pneumo-ORL qui a également ses arguments qui sont exposés, ici, pages 643 et 644 ? Qu'est-ce qu'on fait ? Qu'est-ce qu'on va conclure ?

M. VITTECOQ : François, si jamais on se range à l'avis du groupe pneumo, ce serait globalement un bénéfice-risque négatif, donc on le retire. Que vont faire ces pauvres malades qui prennent ça ? Ils vont prendre quoi à la place ?

M. LIARD : On a évidemment toujours ce débat des reports de prescriptions parce que c'est une réalité. Puis, en même temps, on s'inscrit dans une dynamique de santé qui évolue. Je crois qu'en France, on a culturellement l'habitude de répondre par des médicaments à tous les petits soucis de santé. Quand il y a un petit rhume, il y a une forte demande de médicament. Je crois que dans une perspective historique probablement rapide, cette attitude-là va évoluer. Les mamans commencent aussi à se méfier un petit peu des médicaments, se disent qu'après tout, un petit rhume, ça passe. Alors, ce n'est pas vrai pour tout le monde, mais c'est vrai pour une majorité des patients.

On ne peut pas toujours, finalement, prendre des décisions par rapport à une antériorité, mais aussi s'inscrire dans une dynamique. Si ça ne nous semble pas favorable aujourd'hui, dire qu'aujourd'hui l'acétylcystéine a une balance bénéfice-risque défavorable, alors je crois qu'il faut le retirer du marché en disant qu'on va expliquer petit à petit aux mamans, aux parents en général et aux adultes qui prennent ça, que, ma foi, on peut aussi attendre et puis cracher, tousser sans forcément prendre des médicaments. Je termine simplement très rapidement sur ce point-là. Simplement aujourd'hui, nous ne sommes pas favorables à ce retrait parce qu'on ne pense pas qu'avec la forme orale, il y ait justement ces problèmes-là qui n'ont lieu qu'avec la forme injectable.

Mme REIDIBOYM : Je voudrais quand même expliquer l'avis du groupe pneumo, parce que là, il est un peu balancé en masse et sans nuance. Donc, je souhaiterais ajouter quelques explications.

En fait, pourquoi le groupe de travail pneumo/orl a été amené à discuter du dossier ? En fait, il faut avant tout préciser que l'acétylcystéine existe sous 3 différentes formes : la forme orale qui est délivrée hors prescription médicale (donc dossier vu par le Groupe PMF), la forme injectable en perfusion intraveineuse spécifiquement indiquée dans les intoxications au paracétamol (spécialité délivrée sur prescription médicale) et forme pour administration intra-trachéale qui est délivrée sur prescription médicale. C'est une AMM qui a été validée il y a des années répondant à une demande des ORL pour les patients trachéotomisés qui ont besoin de ce produit, car ils s'en servent pour fluidifier et nettoyer les sécrétions qui s'accumulent au niveau de la trachéostomie. Il était éventuellement également utilisé au cours des bronchoscopies de temps en temps, en utilisant une petite quantité pour dégager le mucus. On a donc gardé ce produit dont les chiffres de ventes sont faibles, mais qui garde son intérêt. D'ailleurs, au cours d'une rupture de stock, nous avons tout de même dû répondre à la demande pour trouver une alternative, marquant l'intérêt de son utilisation.

Ce produit s'appelle MUCOMYSTENDO, qui se présente donc sous forme d'une solution d'acétylcystéine pour instillation endo-trachéo-bronchique, du même laboratoire que MUCOMYST, Et donc, le groupe pneumo/orl a vu le même dossier, puisque c'était le même dossier déposé pour les deux spécialités. Le groupe pneumo/orl était donc sollicité sur la question pour MUCOMYSTENDO.

Le laboratoire demandait tout d'abord à faire figurer une mise en garde en 4.4 mentionnant qu'en cas d'insuffisance hépatique, il fallait arrêter l'acétylcystéine absolument, parce que c'était un apport azoté et donc, un risque d'encéphalopathie. Sur ce point, d'un commun accord, on avait dit : « Non » car cette mise en garde ne reposant sur aucune donnée, elle n'est donc pas acceptée. Ça, c'était par rapport à l'effet sur le foie.

Il y avait la même demande de mention en 4.8, de réactions anaphylactoïdes qui s'ajoutaient (il faut le préciser) à la réaction anaphylactique IgE-médiée, qui est donc la réaction allergique « vraie » qui, elle, est déjà documentée et figure dans l'AMM des formes injectables et des formes orales, suite d'ailleurs à une demande déjà antérieure de la pharmacovigilance. Il avait été demandé à toutes les acétylcystéines d'ajouter en 4.8 « réactions anaphylactiques », donc IgE-médiées, j'insiste. Donc là, on se pose la question plus spécifiquement de la réaction anaphylactoïde.

L'avis du CRPV de Marseille a été sollicité. Dans le dossier, les données qui étaient fournies pour justifier cette mention dans le 4.8, était effectivement des données issues de la littérature où il était rapporté une étude publiée en 2008 par PAKRAVAN and coll, (Université de Edimbourg) conduite sur une cohorte de sujets qui recevaient de l'acétylcystéine par voie injectable pour une intoxication au paracétamol. Cette cohorte comprenait 169 patients observés de façon prospective pour justement explorer spécifiquement les effets adverses avec la forme injectable. Les 169 patients qui arrivaient au service des urgences pour intoxication au paracétamol recevaient de l'acétylcystéine en perfusion intraveineuse. Dans cette cohorte, 40,2 % des patients ont présenté des réactions/symptômes de type anaphylactique de tout ordre : dyspnée, rash, urticaire,.

Les investigateurs s'étaient donné comme objectif dans l'étude de mesurer divers paramètres dont notamment la concentration sanguine d'acétylcystéine, de tryptase et d'histamine. Quand ils ont analysé les résultats, ils ont constaté d'abord que la sévérité des effets observés était corrélée à la concentration d'histamine (ce qui était un petit peu attendu). La concentration sérique en tryptase n'était, elle, pas modifiée. Dans leur interprétation les auteurs exprimaient donc le fait que l'histamine qui était libérée et qui, donc, gradait la sévérité des effets indésirables, n'était pas d'origine mastocytaires (donc non IgE-médiée) puisque comme chacun sait, la tryptase est un marqueur de la dégranulation des mastocytes. Dans la discussion de l'article, les auteurs évoquaient d'autres publications rapportant des travaux *in vitro* qui montraient la possibilité d'une libération d'histamine à partir des basophiles ou des neutrophiles au contact direct de l'acétylcystéine. Au total, les auteurs concluaient à un mécanisme histamino-libérateur non clairement identifié, mais en l'occurrence apparaissant non IgE-médié, dans le sens où la concentration sérique en tryptase (marqueur de la dégranulation mastocytaire) restait inchangée.

Donc, sur la base de ces éléments, s'agissant de la spécialité Mucomystendo (objet de l'évaluation soumise au groupe de travail pneumo/orl) destinée à être administrée en intra-trachéal, compte tenu de l'abondance de leucocytes et de mastocytes localement au niveau des trachéostomies, nous n'avons pas d'objection à ce que figure la mention en 4.8. de la possibilité de réactions anaphylactoïdes. Si les patients ont besoin du produit pour assurer l'hygiène et le nettoyage de la canule et de la trachéostomie, il peut être fait recours à la prise d'antihistaminique. Donc, cette question est apparue mineure et on pouvait dire OK à la demande du laboratoire de la mention de réactions anaphylactoïdes en 4.8, s'ajoutant, il faut le préciser, aux réactions allergiques (Ig-E médiés) qui y figuraient déjà.

Après, n'étant pas dans les mêmes groupes de travail, nous nous sommes un peu concertés à la DEMEB en vue d'une harmonie interne. Le groupe pneumo n'a pas formulé son avis sur la forme orale. Et il est clair que les auteurs dans ce même article disaient dans leur discussion, que, les réactions étaient très rares par

voie orale. Ce qui apparait d'ailleurs d'autant plus rassurant qu'en cas d'intoxication au paracétamol et d'une mauvaise tolérance de l'acétylcystéine par voie IV en perfusion rapide (qui est d'autant moins bien tolérée que la perfusion est rapide, traduction probable d'un effet histamine-libérateur dose-dépendant), on pouvait envisager de passer à la voie orale. Et la pratique montre que dans ce cas la voie orale peut être beaucoup mieux tolérée. Donc, « alléluia », on peut encore soigner ces patients avec de l'acétylcystéine. Un élément néanmoins à relever dans l'article était que la sévérité des symptômes de type anaphylactique décrits n'était pas corrélée à la concentration d'acétylcystéine plasmatique, qui était également dosée dans cette étude. Ce qui suggérait que ce phénomène histamino-libérateur pouvait (faiblement) exister même à faible dose.

M. VITTECOQ : Finalement, si je comprends bien, il y a 3 médicaments : il y a l'oral, il y a le local et il y a l'injectable.

Mme REIDIBOYM : Voilà, l'injectable a déjà « réaction anaphylactoïde » dans son AMM puisque ça, c'est connu depuis longtemps. Pour la forme solution pour instillation intra-trachéale, cet effet a été rajouté parce que cela apparait justifié. Se pose la question de la forme comprimé par voie orale. Après discussion en interne on se proposait de trancher les choses en mettant peut-être dans le 4.8 « réactions anaphylactoïdes (plus fréquemment décrits avec la voie intraveineuse) » en sachant que la « réactions anaphylactiques » figure déjà dans les RCP. Voilà. Ce qui allait également dans le sens de ce que disait le rapport du CRPV de Marseille.

M. VITTECOQ : Ça ne va pas.

M. BOUR : Le rapport du CRPV de Marseille (et c'est ce qui nous avait fait réagir) : « L'administration orale d'acétylcystéine expose exceptionnellement à des réactions anaphylactoïdes pour lesquelles l'acétylcystéine n'est pas imputable de façon certaine ». Ça ne veut rien dire. Donc, on ne le met pas, c'est tout. C'était cela, notre propos.

M. GAUZIT : Bref, je vais dans le même sens qu'eux, au seul petit bémol près qu'en cas d'intoxication au paracétamol, ce n'est pas utilisable par voie orale, parce que chez un adulte de 70 kilos, il faut 80 sachets. Donc, nous étions sûrs et certains de boucher la sonde gastrique et ce n'est jamais fait. Mais, sinon, avant que tu n'interviennes, je voulais aller dans ce sens.

M. VITTECOQ : La forme injectable ? C'est ça ?

M. GAUZIT : Mais comme à priori, si j'ai bien compris, c'est dose-dépendant...

Mme REIDIBOYM : oui, voilà mais ça ne remet pas en cause le produit

M. VITTECOQ : Mais le rapport bénéfice-risque dans l'intoxication au paracétamol, il n'y a pas photo, ça ne se discute pas. C'est pour ça qu'il y a bien 3 médicaments différents : il y a l'oral, il y a la sonde et il y a le...

M. GAUZIT : Avec le protocole acétylcystéine, tu as fait disparaître la mortalité des intoxications par nécrose hépatique. Ça n'existe plus. Si c'est fait suffisamment tôt, ça n'existe plus.

M. ROUVEIX : Cette discussion, ça me paraît un peu surréaliste. En plus de ça, le mécanisme physiopathe des réactions anaphylactoïdes. c'est sujet à discussion, ce n'est expérimentalement pas bien défini. Le rapport dose-effets, ce n'est pas bien défini. Moi, je trouve que l'intérêt de notre commission, ce n'est pas de rentrer dans la science, c'est de dire : est-ce que c'est un effet indésirable grave ? Est-ce qu'il faut l'informer ou pas ? A partir du moment où c'est dans la voie intraveineuse, ça ne me dérange pas du tout que ce soit aussi dans la voie orale. Franchement, c'est une information, on ne va pas passer des heures là-dessus et c'est dans l'intérêt de nos patients, point barre.

M. VITTECOQ : Du côté du groupe PMF, c'était une espèce de jurisprudence. C'est-à-dire que globalement, on dit que dans la PMF, il ne faut pas mettre des effets secondaires graves ou alors, on sait qu'on n'est pas à sa place à la PMF et si on met « anaphylactoïde »...

Mme REIDIBOYM : Mais, la réaction anaphylactoïde n'est pas un effet plus grave que la réaction anaphylactique, Ce n'est pas ...

M. VITTECOQ : Moi, dès que ça commence par « anaphylac », ça me fait peur.

Mme REIDIBOYM : Oui, mais « -tique », pas « -toïde ». Le risque d'allergie et de réaction anaphylactique avec l'acétylcystéine est déjà largement décrit avec l'acétylcystéine.

M. VITTECOQ : J'imagine tout à fait une revue animée de mauvaises intentions qui dirait « Mais vous n'êtes pas raisonnables de mettre devant le comptoir des machins qui donnent de réactions anaphylax ».

M. REVEILLAUD : Je souhaiterais quand même que ce soit mentionné, d'autant que c'est vrai qu'à 3 sachets par jour, en ville, on n'a pas trop de problème. L'hôpital Avicenne, qui est une référence de la

fibrose pulmonaire, utilise (remboursé par la Sécurité sociale) le MUCOMYST à 9 sachets par jour sur des périodes de plus de 6 mois, voire un an. Et ce sont les mêmes sachets, voie per os, 3 fois la dose.

M. VITTECOQ : Il y a un PTT sur ce qu'il dit là ?

Mme DENNINGER : Une information : il est paru très récemment sur Orphanews le signalement d'un article (dont j'ai lu l'abstract, je ne l'ai malheureusement pas apporté) qui montre que la N-acétylcystéine a un rôle majeur dans la diminution des multimères de Willebrand de haute masse moléculaire. Donc, un intérêt potentiel énorme. Je suis désolée, je ne l'ai pas apporté. Donc, on peut le trouver sur Orphanews, il y a un abstract, suggérant un rôle potentiel pour le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique.

M. VITTECOQ : François, il faut qu'on tranche.

M. LIARD : Il faut qu'on tranche. Je propose qu'on le laisse sur les formes injectables naturellement, tel que c'est là, et qu'il n'y ait pas de mention supplémentaire sur les formes orales, parce que ça me semble disproportionné.

M. VITTECOQ : Moi, je suis assez d'accord, effectivement pour qu'on ne fasse pas apparaître quoi que ce soit et que, bien entendu, si en termes de pharmacovigilance quelque chose apparaît, à ce moment, ce sera une re-discussion du rapport bénéfice-risque.

M. THRIN-DUC : Et ce, d'autant plus que les réactions, je suis étonné par les chiffres qui sont donnés sur l'étude où sur 164 intoxications au paracétamol, il y a 40 % qui ont fait une réaction anaphylactoïde. Moi, j'utilise le FLUIMUCIL en injectable dans les intoxications au paracétamol, je ne sais pas comment ça se passe en pédiatrie, mais il n'y en a pas, des réactions anaphylactoïdes. On le sait, mais ceci étant, dans la vraie vie, ce n'est pas 40 %. Alors, je ne sais pas qui c'est, cet échantillon... c'est pour relativiser l'importance de la réaction anaphylactoïde sur l'acétylcystéine injectable.

M. VITTECOQ : Alors, est-ce que tout le monde est d'accord avec la proposition du groupe PMF ? C'est-à-dire qu'on laisse tranquille...

Mme REIDIBOYM : Le seul problème, dernier petit mot, c'est qu'il s'agit d'une demande formulée par le laboratoire pour la mention de cet effet indésirable dans son RCP. S'il y a des éléments..., voilà, c'est tout...

M. VITTECOQ : Martine, on lui propose ça au laboratoire. S'il fait un recours en disant « Mais non, moi, je veux à tout prix que ce soit marqué », il prend une corde et il se la met autour du cou. A ce moment, ça revient ici, on lui dira « Non », plus de PMF. On peut dire qu'on est d'accord avec ça ?

Mme REIDIBOYM : Si vous voulez.

M. VITTECOQ : Voilà, c'est fini.

M. MORELLE : Je précise que, pour ce dossier-là, Messieurs JACQUOT et WARNET étaient sortis de la salle. Et donc, maintenant, ils peuvent entrer.

Interventions sur un dossier en cours d'évaluation dans le cadre d'une procédure nationale – Non publiées

M. LIARD : On va passer à SPASFON.

SPAFON LYOC et PHLOROGLUCINOL 160, on a eu un petit problème. Ce qui a été soumis là est incomplet, il manque quelques pages. Du moins dans l'exemplaire que j'ai, moi, il manque quelques pages, ce qui rend les choses un petit peu plus compliquées à comprendre.

Dans un premier temps, on avait émis plutôt un projet de rejet parce qu'il ne nous avait pas été soumis d'étude de pharmacocinétique concernant ce produit, dont c'est une nouvelle demande d'AMM. Je précise que le SPASFON est actuellement commercialisé sous forme LYOC à 80 mg et on nous propose une forme LYOC à 160 mg, donc deux comprimés comme ça. La firme s'appuyait sur une directive qui permet de dire que quand c'est une forme liquide, on n'a pas à faire de nouvelles études de pharmacocinétique. Je résume de la façon dont j'ai compris parce que je ne suis pas pharmacocinéticien, mais on m'a expliqué les choses comme ça. Elle s'appuyait sur cette directive lui permettant de faire cela. Nous, on a dit : il n'y a pas suffisamment de preuves que c'est tout à fait la même chose quand on met un comprimé de 160 de LYOC dans la bouche ou deux fois 80. La firme a répondu, a apporté des arguments qui, finalement, ont convaincu les pharmacocinéticiens et le groupe PMF. Il s'agit bien de la même chose, ça devient une forme liquide. Dès lors, ils sont exonérés d'une étude spécifique de pharmacocinétique et le groupe propose un avis favorable à SPASFON 160 mg. Voilà. Relativement mineur.

M. MORELLE : Messieurs JACQUOT et BOUR étaient sortis de la salle.

M. LIARD : DOLIPRO 1000. C'est simplement une mise en conformité avec DOLIPRANE. Pas de problème particulier. C'est un avis favorable. Mise en conformité des RCP.

La pommade HEC. La pommade HEC, c'est une application cutanée nasale, c'est la même chose : modification mineure du 4.4, 4.8 sur les effets indésirables surdosage. Pas de problème particulier. Nous proposons un avis favorable.

PANSORAL. PANSORAL, c'est un médicament très utilisé en automédication dans les aphtes et les plaies de la cavité buccale. Il n'y avait pas de problème particulier. Je l'ai un peu égaré dans mes petites notes. C'était simplement une demande de modification de l'étiquetage pour une contre-indication en dessous de 6 ans. C'est pour nous un avis favorable.

M. MORELLE : Et Monsieur BLOUR était toujours sorti de la salle.

M. LIARD : Alors, MAALOX digestion difficile. Ça va finir par devenir indigeste, mes petits groupes. Je vous suggère donc MAALOX digestion difficile comprimé effervescent. C'est de la Boldine, sulfate de sodium et puis du phosphate monosodique. Ils demandent à passer devant le comptoir, c'est-à-dire à des médicaments de médication officinale. Nous avons eu un petit litige sur la durée du traitement. Finalement, ils acceptent nos propositions de durée de 7 jours maximum. Dès lors, pour nous, c'est un avis favorable.

DIARMONIS 200. C'est du NIFUROXASIDE. C'est pareil : c'est une mise en conformité (j'en avais déjà parlé) par rapport au work sharing et au PSUR, mise en conformité du RCP, donc des modifications mineures. Avis favorable.

ELUDRIL. On l'a éludé. On ne revient pas là-dessus.

LACTUFLO 67 %. Ça, c'est pareil, c'est la même chose que du DUPHALAC et c'est simplement une harmonisation du RCP. Donc, nous vous proposons un avis favorable.

MACROGOL BIOGARAN 10 g. C'est également des modifications mineures. Il y a eu des modifications sur le princeps FORLAX. On aligne MACROGOL BIOGARAN. On propose un avis favorable sur l'alignement de ces éléments-là.

Enfin, le PHLOROGLUCINOL, qui est un générique du SPASFON, qui sera donc le dernier de tous ces éléments-là. Du coup, à 80 mg pour ce qui concerne celui-ci. C'est un alignement du RCP sur le princeps qui est le SPASFON. Nous vous proposons un avis favorable.

J'en ai fini, M. le Président. Si vous le permettez...

M. VITTECOQ : Non, non, tu n'as pas fini. Et la PHOLCODINE alors ? Michel, tu veux dire quelque chose ?

M. DETILLEUX : Très rapide remarque. Comment peut-on, dans la même séance, déplorer dans notre pays qu'on fait un usage abusif, excessif de médicaments (« un trouble, un médicament », ce que nous déplorons, ce que nous trouvons tout à fait excessif) et, en même temps, accepter que des médicaments aient comme nom de fantaisie des noms comme « MAALOX digestion difficile » ? C'est un appel à la surconsommation symptomatique (et cet exemple-là est un parmi d'autres) et il tend à se développer avec l'usage d'une « marque ombrelle » assortie d'une indication de caractère un peu populiste. Je voulais attirer votre attention là-dessus.

M. LIARD : Ça va être très bref, parce que je rappelle que le groupe PMF n'est pas responsable des dénominations.

▪ **Proposition de mesures concernant les médicaments contenant de la pholcodine**

M. VITTECOQ : PHOLCODINE, on revient dessus parce que, si vous vous souvenez, la dernière fois, nous avons voté sur : est-ce que ça peut attendre l'article 31... Pourquoi ? Qui doit sortir ?

M. MORELLE : Je précise que M. OUSTRIN est sorti de la salle.

M. VITTECOQ : Vous savez qu'on a lancé un article 31, c'est ça ? Donc, ça va être débattu au CHMP au mois de juin. La question qu'on a posée la dernière fois c'est : est-ce que ça peut attendre le mois de juin ? Et largement, on a dit que ça pouvait attendre le mois de juin. Et puis, tu as soulevé, François, la question que malgré tout, d'ailleurs quelle que soit la décision du mois de juin, il y a peut-être un problème de santé publique qui est posé et, entre autres, tout bêtement de le retirer de devant le comptoir. Et puis, comme c'était la fin de la séance et qu'on a fait une espèce de pseudo-vote car nous n'avions plus le quorum, on avait conclu qu'on le retirait de devant le comptoir. La question, en fait, on en a rediscuté en interne, c'était de savoir si retirer de devant le comptoir était suffisant. A vrai dire, c'est listé ou pas listé parce que l'intérêt de le retirer de devant le comptoir – Philippe, tu me dis si je me trompe – ça ne permet pas de faire une traçabilité de quoi que ce soit. S'il y a le moindre sujet d'inquiétude, le minimum, c'est d'abord si possible de

diminuer la consommation, donc d'être un petit peu plus offensif, et puis, qu'il soit listé. A ce moment-là, il y a une prescription, on pourrait savoir un peu où on va.

Donc, la question qu'on avait envie de poser aujourd'hui, c'est : listage ou pas listage ? C'est ça ?

Et puis, par ailleurs, l'autre élément qu'on a discuté en interne (en tout cas, moi, je le souhaite), c'est de percevoir votre sentiment sur ce dossier car ça va remonter à l'Europe. C'est nous qui avons lancé l'article 31, donc, sur le fond, c'est nous qui sommes les acteurs essentiels. Donc, le problème, c'est de ne pas se trouver au CHMP où tout le monde va regarder ses chaussures en disant « bof, bof », surtout qu'il y a des pays qui ne l'ont pas, si j'ai bien compris. Donc, quel est l'avis de la commission sur la PHOLCODINE en termes de bénéfice-risque à ce jour ? C'est un petit peu ça qu'il faut savoir, en fait.

M. LECHAT : Alors, effectivement, on a eu, à la demande de la dernière commission, une réunion interne avec des experts d'allergologie et d'anesthésie-réa pour essayer d'avancer dans le problème. Et puis, effectivement, il faudra, mais peut-être pas aujourd'hui parce qu'aujourd'hui, il faut qu'on se prononce sur le listage... c'est vrai qu'on aura des informations, parce que l'article 31 est lancé, on va donc avoir des informations de toute l'Europe sur le niveau de prescription, sur les effets indésirables et sur le problème du lien avec les accidents allergiques au curare. On aura cette évaluation, ces informations et donc, il faudra effectivement qu'on revienne vers vous avec ces informations au moment où on va envoyer notre rapport à l'EMA. Et c'est vrai que je pense, compte tenu du sujet, que notre position sera probablement celle qui sera suivie par les autres. A vrai dire, les autres pays n'auront pas beaucoup plus d'informations que nous, à priori. On verra bien ce qu'on a. Donc, il faudra se positionner et savoir si on veut retirer les produits à base de PHOLCODINE ou pas. Ça, on pourra l'avoir, je pense, dans la commission d'avril ou mai. On verra en fonction des informations qu'on aura.

Aujourd'hui, se pose effectivement la question : est-ce qu'on repropose le listage ? On a eu cette réunion avec Pascal DESMOLI qui est de la société française d'allergo et Pascale DEWACHTER de la société d'anesthésie-réa. Il y a des arguments pour et contre. Sur la réalité, sur le lien possible entre prise antérieure de PHOLCODINE et accident au curare, rien n'est moins clair. Simplement, les données qu'on a sont objectives, c'est-à-dire qu'après le retrait des produits en Norvège, il y a une réduction de 50 % de ces chocs anaphylactiques au curare, et en Suède, observation du même calibre à la suite du retrait. Sauf qu'aux Etats-Unis, il y a toujours des accidents au curare et ils n'ont pas de PHOLCODINE, la même chose en Hollande, donc il y a du pour et du contre. Le rôle de ces anticorps qui croisent potentiellement n'est pas évident. Ce que les anesthésistes nous disent, c'est que lorsqu'ils ont un accident de ce type (allergie au curare), ils font des tests cutanés pour étudier la réactivité croisée avec les autres curares ; et ce qu'ils nous disent c'est que chez un patient qui a fait un accident allergique au curare, parmi les 6 autres curares disponibles, ils en trouvent bien un qui n'a pas d'allergie. Donc, il n'y a pas d'allergie croisée systématique entre les curares, loin de là. C'est ce qu'ils font dans la pratique, ils font les tests cutanés, ils se basent sur cette prédiction des tests cutanés. Et donc, d'une manière générale, ils ne recherchent pas aujourd'hui, à l'interrogatoire, la prise de PHOLCODINE chez les patients.

C'est pour ça que ça nous paraissait, au moins transitoirement, une mesure qui permettrait d'avoir une meilleure traçabilité. Si on liste les produits, ça oblige à une prescription médicale. Et si on transmet une information aux professionnels de santé, on peut peut-être les sensibiliser à ce problème jusqu'à la décision finale en juillet. C'est ce qui nous paraissait jouable. TRINH-DUC était aussi parmi nous pour la discussion. Peut-être, tu veux rajouter quelque chose ?

M. TRINH-DUC : Oui. En fait, le curare qui est le plus incriminé, c'est le suxaméthonium, c'est la CELOCURINE. Ce n'est pas le curare qui est le plus utilisé, loin s'en faut, dans le cadre de la chirurgie programmée. C'est le curare qui est utilisé dans les situations que l'on appelle « en estomac plein », c'est-à-dire dans les situations d'urgence. Donc, là, forcément, l'interrogatoire sur la PHOLCODINE est encore plus difficile puisque la situation ne le permet toujours pas.

Après, ce qu'avait dit un des experts, aussi, c'est que si ce curare n'est pas très utilisé, en fait, il est quand même encore largement utilisé. La question se pose effectivement de savoir si le maintien de la PHOLCODINE reste d'actualité. Moi, j'avoue que c'est difficile de trancher parce qu'effectivement, les avis sont partagés, la prédisposition n'est pas la même, même dans les pays du Nord, puisqu'entre les patients entre la Norvège et la Suède, il y a des différences aussi. Donc, je pense que le minimum qu'on puisse demander c'est effectivement de le relister.

M. LIARD : Aussi, l'objet de la discussion qu'on avait eue sur ce sujet, c'était un problème de délai. C'est-à-dire que relister, je ne connais pas très bien la procédure dans ces cas, mais les firmes ont une possibilité d'appel. Il faut leur laisser le temps de développer leurs arguments. La décision de relister risque de se prendre après la décision du CHMP, ce qui fait qu'elle peut être assez inadaptée en fonction de ses propres conclusions.

Concernant le retrait devant le comptoir, si j'ai bien compris, mais je parle sous le contrôle de bien plus qualifiés que moi dans ce domaine parce que c'est le domaine réglementaire, si on dit qu'on retire simplement de devant le comptoir (ce qui est une mesure minimale), c'est plus rapide. C'est-à-dire qu'on dit simplement aux pharmaciens, vous ne le mettez plus devant, mais vous le mettez derrière. Je crois qu'il y a également une procédure d'information des firmes, mais qui permet d'être beaucoup plus rapide sur cette décision-là. C'est une mesure qui me semblerait conservatoire, c'est-à-dire qu'on prend rapidement cette décision-là, parce que, simplement, on a un doute. Et il semble que dans le Code de Santé publique, cette disposition-là existe et le permet. C'est-à-dire qu'on a un doute et dans un doute, on ne met pas devant le comptoir, mais que néanmoins, on garde le produit derrière le comptoir, mais sans entamer une procédure de relistage. Peut-être que les deux sont possibles, mais je parle, là, sous contrôle de plus qualifiés que moi.

M. LECHAT : Si tu veux, sur les délais, effectivement, on a vu avec les affaires réglementaires, et Carole pourra peut-être compléter. La décision, on peut la prendre rapidement sur le listage avec la DGS, puisque c'est la DGS qui décide. On a tout préparé pour avancer et pour que, justement, à partir de la décision d'aujourd'hui, si vous êtes d'accord, on va proposer à la DGS de lister. Et à ce moment-là, si on sensibilise le ministère en disant : « Voilà le problème, ça nous paraît important qu'on reliste pour avoir cette traçabilité », on va voir ce qu'ils vont nous dire.

Si les firmes font appel, écoute, excuse-moi, on n'est plus dans la même ambiance qu'avant MEDIATOR. Donc là, si on a une décision qu'on peut argumenter, ça m'étonnerait que les firmes montent au créneau. Par rapport à supprimer l'accès direct, par rapport au listage, le listage nous paraît plus approprié parce que là, on aura la traçabilité de l'ordonnance. C'est ça la seule raison.

Alors, maintenant, Carole, est-ce que vous pouvez préciser, ou France, pour les aspects réglementaires, pour le listage ? Quels délais ? Effectivement, il faut que ça puisse survenir au moins dans le mois qui vient.

Mme ROUSSELLE : Les laboratoires ont déjà été informés de l'examen par la commission d'AMM de la recommandation qui avait été faite lors de la réunion précédente d'inscription sur liste. Les modifications d'AMM interviendront après la publication de l'arrêté qui pourrait avoir lieu fin avril. Il y a 51 AMM concernées, dont 23 spécialités commercialisées. Néanmoins, la délivrance des médicaments contenant de la PHOLCODINE serait soumise à prescription médicale obligatoire dès la publication de l'arrêté. Et donc, dans ce contexte, dès la publication de l'arrêté, les professionnels de santé seront informés et la mise sur liste sera effective dès le lendemain de la publication de l'arrêté. Ensuite, les firmes, si elles le souhaitent, feront un recours contre l'arrêté. Mais néanmoins, ce recours ne sera pas suspensif de la mise sur liste de PHOLCODINE.

M. RICHE : Au-delà même de tout ce parcours administratif, il y a la transparence des débats et de ce qui se dit et que, justement, je pense (d'après ce que j'ai pu comprendre) qu'il y aurait une assez grande rapidité pour que ce qui se dit ici soit porté à la connaissance du public. Donc, ça montre qu'au-delà même de tout ce qui est cheminement administratif, il y a une forte préoccupation de l'établissement et que nos collègues prescripteurs, devant cette préoccupation, devraient être sensibilisés. C'est, au-delà même de la démarche administrative, je trouve, quelque chose de positif. Je rejoins tout ce qu'a dit Philippe LECHAT.

M. MARANINCHI : Une petite remarque positive sur votre travail. Le débat dit « administratif » ou « juridique » est assez important puisque ce que nous recherchons, c'est par rapport à une décision pour protéger les malades dans un principe de prudence. Quelle serait la décision la plus efficace et la plus rapide pour la population ? C'est pour ça que tout ce travail est fait. Je crois comprendre que ce que vous proposez me paraît très raisonnable et très prudent puisque notre devoir est d'essayer de limiter les risques aux patients exposés à des substances qui par ailleurs, n'ont pas un effet bénéfique vital pour leur santé. Donc, j'assumerai votre proposition et je la ferai circuler de façon rapide.

Je voudrais rajouter un point parce qu'on peut nous reprocher aussi d'avoir des attitudes un peu impulsives par la crainte, pas uniquement vis-à-vis de la population, mais vis-à-vis des professionnels. Si vous prenez cette recommandation, il faudra accompagner l'information auprès des médecins traitants et auprès des pharmaciens pour ne pas leur faire reposer uniquement la charge de l'explication à la population et pour qu'on l'assume en amont avec eux, qu'ils n'apprennent pas au dernier moment par l'arrêté : « A partir de maintenant, c'est à vous d'assumer la responsabilité de prescrire ou non de la PHOLCODINE et s'il y a un problème, c'est votre faute ». On a cette pédagogie à mettre en œuvre, mais ça nous laisse le temps de le faire.

Quant à l'avis de l'Europe, on verra ce qu'il en est, mais on a déjà pris des mesures qui me paraissent assez légitimes pour la santé publique.

Ça, c'est ma propre position par rapport au débat. Je ne voudrais surtout pas qu'elle influence votre décision.

M. LECHAT : On a quand même lancé l'article 31 à l'Europe, on a lancé l'arbitrage.

M. VITTECOQ : Dans la pédagogie dont tu parles, il y a un élément qui est aussi très, très important... tout va être axé sur le principe de précaution : pas de panique, principe de précaution. Il y a un lien épidémiologique qui a l'air d'être étonnant, mais on ne comprend pas quand même totalement bien le principe physiopathologique. Un autre élément de notre communication, et là-dessus il faut qu'on soit assez clair-: est-ce que, vraiment, il y a des avocats farouches de la PHOLCODINE ? C'est ça, finalement, le gros du débat, parce que ce qui va se passer à l'Europe, ça va être ça. Soyons clairs, on n'attend rien du tout de ce que les industriels vont nous fournir sur le rapport bénéfice-risque de la PHOLCODINE. La vraie question, c'est ça.

Moi, j'ai été très frappé de la discussion qu'on a eue avec ces deux experts. L'un qui était très ancré sur l'idée « je n'ai pas la démonstration, il y a probablement quelque chose, mais je suis mal à l'aise » et puis l'autre qui était extrêmement prudent. Je crois qu'on est vraiment sur un problème de principe de précaution dans lequel il faut mettre dans la balance l'intérêt que représente le produit. Moi, je crois qu'il faut que le groupe pneumo ne tarde pas à s'investir dans le débat – oui, Martine c'est toi que je regarde. Est-ce qu'il y a des avocats sur la PHOLCODINE ? S'il n'y en a pas, à mon avis, le dossier, il va être vite tranché.

M. BOUR : Juste un petit mot concernant les patients qui souhaitent avoir ce type de médicament. Si c'est listé, le pharmacien va proposer autre chose. Donc, il va y avoir un switch. Donc, il faudrait que le groupe pneumo regarde ce qu'il va y avoir comme switch. Je vous rappelle qu'il n'y a plus de paracétamol dextropropoxyfène, il n'y a plus de DI-ANTALVIC, mais il y a du paracétamol codéine. Donc, ça va faire un risque de codéine + codéine + codéine, et vous savez quel est le risque. Je crois que dans la communication, peut-être pas tout de suite, mais après, il faut prévoir cette liste de switch sur la codéine qui risque de poser un problème autre.

M. VITTECOQ : Je trouvais que c'était intéressant d'avoir un débat qu'on anticipe au niveau de l'Europe, sur le fond, sur l'intérêt de la PHOLCODINE, deuxièmement, les transferts de prescription, effectivement. Réfléchissons-y dès maintenant. On a eu le débat sur la codéine. Est-ce qu'il y a un lien PHOLCODINE codéine ? Qu'est-ce que ça représente comme risque ? A priori, plutôt, moi, j'ai retenu des débats qu'on n'est pas trop inquiet. Mais si tout le marché se remet sur la codéine, ça va nous faire du souci, bien entendu. Dans la communication, c'est à prendre en compte.

Mme REIDIBOYM : Ceci dit, dans les antitussifs, je m'excuse, il y a encore le DEXTROMETORPHANE qui est en vente libre, qui est un antitussif opiacé.

M. VITTECOQ : C'est pour ça que tant le groupe pneumo que le groupe PMF commencent à réfléchir sur les alternatives.

M. TRINH-DUC : Je voulais apporter deux informations complémentaires. D'abord, premièrement, que la mortalité au choc au curare est très importante. Bien évidemment, parce que de toute façon, c'est toujours au bloc opératoire ou sur le bord de la route, mais avec une équipe entraînée. Premièrement, donc la mortalité est quasiment 1 sur 2. Deuxièmement, les gens qui ont travaillé sur ce signal-là, en fait, tous les papiers émanent d'une seule et même personne, certes de notoriété importante puisque c'est l'ancien président de la société européenne d'allergologie, mais quand même, tous les papiers sortent de la même équipe, de l'équipe norvégienne.

Mme BONGRAND : Elles sont très proches. Il y a morphine, codéine et PHOLCODINE et le DEXTROMETORPHANE. Il n'y a rien d'autre avec... ça n'a été signalé qu'avec la PHOLCODINE ? C'est curieux.

M. LECHAT : Oui, c'est un petit peu surprenant. Ça fait partie justement des choses surprenantes qui font que le débat est ce qu'il est.

Evaluateur de l'AFSSAPS:: J'ai une petite précision à vous apporter parce que c'est sûr que la place de la PHOLCODINE devant le comptoir pouvait paraître annexe, annexe par rapport au relistage et par rapport au risque évidemment. Et en fait, cette question a été posée parce que dans le décret des médicaments disponibles en libre accès, dès qu'une molécule fait l'objet d'une réévaluation bénéfice-risque, elle ne doit plus être devant le comptoir. Donc, c'est pour ça que la question avait été posée, pour précision.

Cela dit, j'ai une petite question. La PHOLCODINE, on est sur une problématique différente. Ça fait presque 3 ans que je suis en prescription médicale facultative, je pense qu'on va quasiment revoir tous les produits de la toux, je parle bien en prescription médicale facultative, parce qu'en pneumologie, il y a d'autres... Mais, est-ce qu'on ne pourrait pas réfléchir, se poser un peu et faire ça de manière cohérente ? Parce que là, on se tape tout : les anti-H1, les suppos terpènes, les mucofluidifiants. On a l'impression qu'on attrape par un bout et puis après, on va par un autre et puis, se pose la question des reports. Ça me paraît extrêmement dur à gérer et pas toujours très cohérent.

M. VITTECOQ : J'entends complètement, mais il y a vraiment un problème spécifique PHOLCODINE, le problème du curare et une mortalité de 50 %. Donc, c'est ça, la porte d'entrée.

Evaluateur de l'AFSSAPS : J'ai bien dit que la PHOLCODINE était effectivement quelque chose d'un petit peu différent par rapport aux autres cas de figure que nous avons étudiés sur la réévaluation du bénéfice-risque d'un certain nombre de produits dans la toux. Mais là, vous voyez, on parle de la PHOLCODINE et du coup, se pose la question du report vers la codéine, vers le DEXTROMETORPHANE. Dans, 2-3 mois, soyons clairs, on va se poser la question du DEXTROMETORPHANE. Et est-ce que finalement, on ne pourrait essayer, autant que possible parce qu'évidemment, c'est difficile, d'anticiper ce genre de chose parce qu'on ne s'en sort pas ? On les attrape par un bout, par l'autre et avec une cohérence qui me paraît discutable ou à discuter, en tout cas.

M. REVEILLAUD : Si on va dans un premier temps vers un relistage de la PHOLCODINE, j'aimerais que, pour l'information du milieu prescripteur, Michel LIEVRE participe à la rédaction de cette information. Il a une excellente réponse au topo de Catherine HILL.

M. VITTECOQ : Il sera le bienvenu. Il y a un élément puisque nos débats sont transcrits sur le verbatim. Ce que tu as soulevé, Albert, du conflit d'intérêts potentiel de ce Norvégien qui aurait failli être Prix Nobel si j'ai bien compris, grand spécialiste de l'allergo-immunologie, peut-être qu'on se fait abuser. C'est le problème des conflits d'intérêts intellectuels.

Ce qui sera très important, si jamais il est décidé qu'on le retire du marché, c'est de faire un suivi épidémiologique dans les différents pays de la Communauté pour voir ce qui se passe. Bien entendu, si on le retire et que rien ne se passe, ce sera une belle réflexion. Mais il faudra suivre.

M. RICHE : Si ça ne sert à rien, ce n'est pas grave.

M. VITTECOQ : On va voter quand même. Alors la question c'est : êtes-vous pour le listage ? Qui s'abstient ? Oui ?

M. LIEVRE : Finalement, le but du listage : diminuer l'utilisation ?

M. VITTECOQ : Probablement avoir un impact sur le dénominateur. Ce sera tirer sans regarder, mais on espère. Et permettre une traçabilité.

M. LIEVRE : Permettre une traçabilité et faire des études, mais qui vont prendre quelques années. Et c'est listage 1 ou 2 ?

M. VITTECOQ : C'est liste I, non ?

M. LECHAT : Ça ne peut être que II.

Mme ROUSSELLE : Non, liste I. Cela veut dire que la délivrance ne peut être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur.

Evaluateur de l'AFSSAPS : Parce que liste II, dans ce cas-là, c'est aller à la pharmacie avec son ordonnance.

M. VITTECOQ : A mon avis, c'est tout ou rien. C'est liste I.

Mme ROUSSELLE : S'il s'agit d'une liste II, la délivrance peut être renouvelée sur la base de la même prescription sauf si le prescripteur l'a expressément interdit.

Evaluateur de l'AFSSAPS : Et c'est ce qu'on a proposé pour PRIMALAN.

M. ROUVEIX : On va certainement voter, mais, moi, je trouve qu'on le fait un peu dans la précipitation parce que je n'ai rien entendu sur le volet des réactions indésirables de type anaphylactique croisé, il faut quantifier tout ça.

M. VITTECOQ : Tu ne l'as pas. Tu ne l'auras pas.

M. ROUVEIX : Oui, mais donc, on vote sans savoir. Je trouve que c'est... Je ne défends pas ces produits dont je n'ai strictement rien à faire, mais je trouve qu'on vote sur quelque chose dont on n'arrive pas à évaluer...

M. VITTECOQ : Bernard, tu étais à la dernière commission ?

M. ROUVEIX : Non.

M. VITTECOQ : Voilà, mais tu as loupé la partie du débat parce que là, c'est le final.

M. MARANINCHI : Ça fait déjà plusieurs mois qu'on en parle. Ne dis pas qu'on vote par précipitation, s'il te plaît.

M. ROUVEIX : Je me tais. Excusez-moi. Alors, c'est off-record.

M. VITTECOQ: Tu ne fais pas partie de ceux qui viennent et qui sont au courant de rien, qui ne connaissent pas la pathologie? Bernard tu as compris mon ironie....

La question c'est : êtes-vous pour le listage sur la liste I des composés à base de PHOLCODINE ? Qui s'abstient ? Qui est contre ? Bon, c'est une belle unanimité.

Vote : Pour le listage à l'unanimité.

- **Médicaments du diagnostic**

M. VITTECOQ : Les médicaments du diagnostic.

Mme CHEVALME : Nous allons approuver deux relevés d'avis de janvier et février. Au niveau pharmaceutique, nous avons eu des augmentations d'activité avec un changement de packaging ; une modification au niveau de la pureté radiochimique ; également des modifications de support et de solvant, la suppression des plaques PALL, maintenant remplacées par les plaques variant ; des changements de nom de fabrication du principe actif ; des additions de nouveaux sites de fabrication ; beaucoup de monographies qui ont été revues et on se remet en conformité avec les monographies de la pharmacopée européenne notamment pour le MANNOSETRIFLATE ; l'ajout d'un fabricant d'un nouveau filtre ; et le problème peut-être le plus important, c'est la suppression d'un fournisseur de substance active pour le TECHNETIUM. Au niveau d'ELUMATIC, le fournisseur IBA se voit supprimer par COVIDIEN la possibilité d'obtenir du molybdène. Donc, on a donné un avis favorable parce que malheureusement, je ne crois pas qu'on puisse dire quelque chose. On a encore deux fabricants, mais il faut bien savoir que dans la crise actuelle, avec le TECHNETIUM, je trouve que c'est un petit peu dommage qu'un fabricant refuse à l'autre. Voilà. Au niveau du pharmaceutique, c'est tout. Maintenant, je laisse la parole au Professeur TALBOT pour le thérapeutique.

M. TALBOT : Bonjour, c'est très bref cette fois-ci. Il y a juste un petit débat, je ne sais pas si ça va vous passionner, qui est de savoir : pendant combien de temps il faut saturer la thyroïde par de l'iode froid lorsqu'on donne justement de l'iode radioactif dans le cadre d'une scintigraphie pour laquelle la thyroïde n'est pas la cible ? Evidemment, si la thyroïde est la cible, on ne peut pas la saturer, cela va sans dire. Il y a quelques produits radio-pharmaceutiques qui contiennent de l'iode radioactif pour autre chose, par exemple, l'un d'entre eux qui sert à rechercher les récepteurs de la « dopa » au niveau du cerveau qui s'appelle DATSCAN qui contient de l'iode 123. Donc, il y a réouverture du débat au niveau européen pour savoir pendant combien de temps on doit saturer la thyroïde.

Un petit peu à l'envers de ce qu'on entend en ce moment, le producteur proposait de la saturer moins longtemps que ce qui était fait pour l'instant. Et quelque part, tous les experts sont d'accord. La saturation de la thyroïde dépend évidemment de la durée de radioactivité du produit en question. Alors, cette affaire avec la fuite d'une centrale nucléaire, c'est de l'iode 131, mais là, c'est de l'iode 123 qui a une période de 13 heures au lieu de plusieurs jours. Donc, ce n'est pas nécessaire, à mon avis, de saturer très longtemps la thyroïde parce qu'on fait prendre un risque en saturant la thyroïde, comme vous le savez, d'hyperthyroïdie et de divers autres risques. Et donc, on s'oriente vers une seule administration d'iode avant l'examen, point final. C'est à peu près la seule polémique qu'il y a.

Il y a aussi une petite polémique si bien qu'on n'a pas un avis favorable et qu'on a suivi le rapporteur au niveau d'une procédure de reconnaissance mutuelle concernant un produit de contraste gadoliné qui est GADOVIST parce qu'ils exprimaient les effets secondaires d'une façon un petit peu bizarre. Donc, on est en train de revoir la manière d'exprimer les effets secondaires, mais il n'y a rien de bien nouveau depuis la fameuse crise des produits de contraste IRM, comme vous le savez, qui a été résolue l'an dernier par la recherche attentive de l'insuffisance rénale, parce que l'insuffisance rénale favorisait le dépôt du gadolinium au niveau de la peau.

M. VITTECOQ : Bien. On considère que le groupe médicaments de diagnostic est approuvé ? Parfait. Après c'est l'homéopathie, non ? C'est ça. On est arrivé au bout, non ? Si vous êtes d'accord, on va dire que tous les autres dossiers à l'ordre du jour sont approuvés, s'il n'y a pas d'objection? Parfait, belle unanimité.

M. MORELLE : Je précise donc que pour le dossier GLICLAZIDE SERVIER, Monsieur DETILLEUX est sorti de la salle.

M. VITTECOQ : Merci à tous. La prochaine séance sera filmée en partie, filmée à usage interne.

M. MARANINCHI : Et une partie sera diffusée sur le net.

M. VITTECOQ : Sur le net, c'est-à-dire, sur le site de l'agence, en fait. C'est ça.

Commission d'AMM du 24 mars 2011

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-Présidents :

M. Jean-François BERGMANN

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRE TITULAIRE	MEMBRE SUPPLEANT
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jean-François BERGMANN	
M. Marc-André BIGARD	
M. Michel BLOUR	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Robert COHEN	M. Rémy GAUZIT
M. Michel DETILLEUX	
M. Bertrand DIQUET	M. Bernard ROUVEIX
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. Christian JACQUOT	
M. François LIARD	
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
	M. Michel GUERBET
M. Charles MASSON	
M. Jean OUSTRIN	M. Jean-Noël TALBOT
	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	Mme Mireille BECCHIO
M. Christian RICHE	
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
 <u>REPRESENTANTS DES ACADEMIES</u>	
Joël Guillemain	

Membres de droit

Le Directeur général de l'Afssaps : Monsieur Dominique MARANINCH

Participants de l'Afssaps

M. Eric ABADIE
Mme Yanna CHEVALME
M. Pierre DEMOLIS
Mme Nathalie DUMARCET
Mme Carole FOSSET
M. Philippe LECHAT
Mme Hédia MIZOURI
M. David MORELLE
Mme Nathalie MORGENSZTEJN
Mme Martine REIDIBOYM
Mme France ROUSSELLE

Invitée : HAS

Mme Valérie IZARD

Invitée :

Mme Nathalie LABOURET (INCa)