

Commission d'AMM du 13 octobre 2011 VERBATIM

M. VITTECOQ : Bonjour à tous. Merci d'être là. On commence la séance.

David, sur les conflits d'intérêts.

Evaluateur de l'Afssaps : Vous pouvez constater sur l'écran les conflits d'intérêts que nous avons détectés pour les dossiers à l'ordre du jour. L'ensemble des personnes a été prévenu par mail et je le rappellerai le cas échéant en séance.

Par ailleurs, juste avant, pour le procès-verbal, il y avait une erreur sur la feuille d'émargement de la fois dernière puisque M. Trenque n'était pas présent bien qu'il soit noté présent.

M. VITTECOQ : M. le Directeur général, un mot à nous dire ou pas ?

M. MARANINCHI : Toujours pour vous saluer et vous remercier.

Les débats vont reprendre sur le projet de loi à l'Assemblée nationale à la fin du mois d'octobre. Quelques petites actualités internes, finalement. Donc le débat sur les conflits d'intérêts persiste et est légitime. Donc je vous remercie de vous prêter à la vigilance et partager la vigilance que nous y portons. Il est évident qu'en dehors du débat public, c'est l'occasion pour un certain nombre de parties prenantes de déclencher un certain nombre de contentieux.

Donc dans l'actualité, je reçois des demandes de contentieux à propos de décisions multiples, notamment venant de la commission de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) au motif de possibles conflits d'intérêts. Des demandes de contentieux, cela se traite. Il faut rappeler quand même l'importance maintenant non seulement sociale mais juridique. Je vous rappelle que dans le projet de loi, il y a une disposition qui est assez importante en termes de sanction pour notre fonctionnement. Je ne parle pas des sanctions sur les personnes, sur les institutions. C'est que s'il est démontré un quelconque conflit d'intérêts, toute décision est immédiatement annulée.

Un Conseil d'Etat avait déjà tranché pour la HAS (Haute Autorité de Santé) mais cela va rentrer dans une routine. Donc, la vigilance dans ce domaine s'impose même si elle a des côtés de temps en temps désagréables ou peut paraître inquisitoire. Vous comprenez que ce qui est important, c'est qu'on prenne des décisions qui puissent être appliquées, qui ne soient pas contestables, non seulement sur le fond mais aussi sur la forme.

Je vous rappelle que j'assume pleinement le fonctionnement de l'AFSSAPS avec ses experts et le fonctionnement de la commission d'AMM. J'en suis fier et j'assume pleinement sans les moindres réserves. Mais nous ne sommes pas seuls dans le monde, il y a diverses parties prenantes. Voila. Donc, nous continuons.

L'autre chose que vous savez aussi. Ce que vous avez expérimenté va devenir la règle. Le débat de commission public est filmé et retransmis sur le net. Donc à la fois je m'en félicite mais cela va devenir la règle pour toutes les agences sanitaires et pour de très nombreuses instances. Donc je suis content que nous soyons à l'avant-garde et je suis content aussi que vous vous y soyez pliés. On sait que ce n'est pas facile. C'est une autre manière de travailler qui oblige effectivement à essayer d'être plus clair dans ses expressions, puisqu'elles sont partagées avec un grand nombre. Vu le niveau d'expertise de beaucoup d'entre nous - si ce n'est tous -, arriver à reformuler dans un langage simple des synthèses pour aider à prendre les décisions fait aussi partie de l'exercice de l'expertise.

Je vous remercie et bonne commission.

M. VITTECOQ : Bien. Je propose qu'on suive l'ordre du jour. Approbation du procès-verbal de la commission du 29 septembre.

Oui, M. Doucet.

M. DOUCET : J'aurais voulu prendre la parole sur deux, trois petits points.

Je suis très heureux que le débat sur les conflits d'intérêts continue à l'Assemblée nationale. D'ailleurs je pense que les députés qui ont des liens d'intérêts ne votent pas. On doit vérifier certainement qu'ils n'ont pas de liens d'intérêts, car nos députés, nos élus n'ont aucun lien d'intérêt. Tout le monde le sait.

M. MARANINCHI : Attention. D'abord nous ne sommes pas là pour faire le règlement intérieur des assemblées législatives de notre pays qui est réglé par la République Française. Il y a des règles de comportement et de déontologie qui sont connues et qui sont appliquées. Si elles sont inappliquées, il y a éventuellement des sanctions. Il appartient aux présidents des assemblées de faire respecter le règlement intérieur et la bonne tenue des débats. Donc nous ne sommes pas le lieu pour commenter le fonctionnement des institutions de la République, lequel fonctionnement est arbitré par la Constitution et par diverses lois. Je crois qu'il faut être fier de ce que nous faisons. Simplement, je vous transmets la réalité du monde tel qu'il est. Ce n'est pas tout à fait nouveau ; c'est que maintenant, cela peut devenir une arme de contentieux par rapport à des décisions. Il faut le savoir. Que ce contentieux soit fondé ou pas, bien sûr nous veillerons à ce qu'il soit le moins fondé possible. Mais en toutes matières comme en matière médicale, la prévention est toujours mieux que la gestion du traitement.

M. DOUCET : Un autre point, cette fois-ci technique.

Je suis resté un petit peu sur ma faim en ce qui concerne une diffusion de l'AFSSAPS à propos de l'Avastin. Il s'agit d'un message envoyé le 17 septembre. Il y est indiqué qu'il y eut un contact avec le laboratoire. C'est le problème de l'utilisation de ce produit dans la DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age) plutôt que le Lucentis.

On sait que toute une étude avait été lancée il y a deux ou trois ans et mise en route, je crois, à Lyon. On connaît ce problème. Mais finalement on a l'impression que dans les conclusions, l'AFSSAPS sollicitait le laboratoire pour qu'il demande une AMM. On sait qu'il n'y a pas que des enjeux scientifiques dans cette histoire d'Avastin et que le laboratoire a répondu – d'après ce que j'en lis - que visiblement cela ne les concernait pas, qu'ils n'avaient pas trop envie d'aller plus loin. Quelle est la décision de l'AFSSAPS en retour ?

M. MARANINCHI : Mon souci est un souci d'intégrité, de transparence. Vous remarquerez que le lendemain de la publication de New England, j'ai écrit à la firme pour lui demander quelles étaient ses intentions et en disant que nous étions ouverts à donner accès à cette drogue, à condition que la firme en ait l'intention et examine les possibilités d'accès. Cette lettre a été rendue publique, de même que la réponse de la firme.

Vous remarquerez que c'est la première fois que des échanges de correspondance concernant les produits de santé avec des firmes sont présentés sur le site de l'AFSSAPS. Ce n'est pas neutre, c'est ma volonté. Vous trouverez cela dans de nombreux sites sinon le site de la FDA (Food and Drugs Administration) où les échanges formels (pas systématiques) concernant les questionnements sur les médicaments et des réponses des firmes qui engagent les personnes morales (donc ce n'est pas un débat d'idées) sont maintenus. Le film continue. Il y a une étude publiée dans une langue, il y a une étude française qui est en cours. Donc, nous suivons.

Depuis, je ne sais pas si cela a été retransmis sur le site, on suit le flux d'informations concernant ce dossier dont une alerte de la FDA sur des nécroses oculaires avec ablation de l'œil chez un certain nombre de patients.

En France, il y a un essai clinique dans le domaine. Nous avons déjà fait des analyses sur la pertinence et la qualité pharmaceutique de ce produit qui avaient débouché sur la recommandation.

Voilà, l'histoire continue. Quant aux débats idéologiques, de propriété industrielle ou financiers concernant ce produit, nous ne sommes pas complètement neutres. Mais nous ne prenons pas part dans ces débats, sur des choix industriels ou économiques.

Je voudrais rappeler quand même qu'il n'y a pas de carence d'accès à ce traitement en France, loin de là. Vous avez vu dans le rapport public que nous avons présenté sur les consommations de médicaments en France, y compris sur le chiffre d'affaires, que le Lucentis est - je crois - dans les dix premières consommations de produit pharmaceutique en valeur et utilisé dans les hôpitaux et dans les cliniques, et remboursé intégralement puisque c'est une dépense de ville.

Donc nous continuons. Nous attendrons avec intérêt les résultats de l'étude française qui sera une deuxième contribution par rapport à l'étude publiée dans le New England, pour voir s'il y a des éléments complémentaires en termes de safety, d'efficacité et de précaution d'emploi.

C'est vrai que les échanges formels avec les firmes sont des échanges formels sans prise de position mais sont rendus transparents, pour que tout le monde soit au courant des diverses positions.

Est-ce que vous recommandez une prise de position, M. Doucet ?

M. DOUCET : Non, ce n'est pas cela.

M. MARANINCHI : Ok, merci.

M. DOUCET : Pas véritablement. Est-ce que l'AFSSAPS ne peut pas être plus... Parce que cette histoire dure quand même depuis plusieurs années.

M. MARANINCHI : Ce n'est pas la seule histoire qui dure depuis un certain nombre d'années... Là j'ai tout à fait remarqué qu'il y avait quelques dossiers ...

M. DOUCET : Non. Tout à fait. Si vous voulez, quand je parlais de l'aspect économique, des prises en charge. ou de pratique puisque les praticiens font plutôt de l'Avastin que du Lucentis sur des DMLA. Même si ce n'est pas si important que ça, mais cela pose un problème qui est un problème de mésusage d'une part et en face – il est vrai aussi que le Lucentis est quand même beaucoup plus cher même si on ne doit pas parler de prix ici – le Lucentis est quand même beaucoup plus...

M. MARANINCHI : Le travail de l'AFSSAPS et sa responsabilité est de garantir la sécurité des patients dans l'usage des médicaments et de la surveiller au cours du temps. Nous sommes fiers qu'en France l'usage de l'Avastin se fasse dans le cadre d'un essai clinique parce que c'est la meilleure manière de répondre à une question et de normaliser la pratique.

En terme d'accès, il n'y a pas de manque d'accès à la population, y compris pour des raisons économiques. Beaucoup d'hôpitaux privés ou publics font des prescriptions d'une autre forme qui est disponible dans les pharmacies, remboursée à 100 % aux usagers qui l'amènent eux-mêmes dans les établissements dans lesquels ils vont se faire soigner. Il y a des chiffres qui parlent.

Nous devons faire une attention particulière d'en garantir l'accès et la sécurité.

Je n'ai pas d'autres commentaires à faire.

Pour parler franchement, la capacité d'une agence quelle qu'elle soit, à obliger une firme à faire une préparation contre sa décision et avec des arguments qu'elle donne qui, pour l'instant il n'y a pas de raisons qui soient contestées ou auditées, est relativement faible. Il y a des études qui sont en cours dont une étude française. Attendons les résultats de cette étude pour voir s'il y a quelqu'un qui a envie de faire une nouvelle préparation d'Avastin ou de répartition.

Notre objectif c'est accès et sécurité. Il faut garantir les sécurités d'emploi des produits quels qu'ils soient. Nous continuons à suivre avec la plus extrême attention. Les résultats de cet essai clinique seront une pierre à l'édifice important des bonnes pratiques.

M. VITTECOQ : On ne peut pas allonger le débat sur l'Avastin qui n'était pas à l'ordre du jour. Néanmoins, il y a un point malgré tout sur lequel je voudrais rebondir. Parce que quand vous dites « c'est une longue histoire », oui effectivement c'est une longue histoire, comme le dit le directeur général, il y a aussi d'autres longues histoires.

L'élément nouveau effectivement, c'est dans les suites de tout ce qui s'est passé puis dans la stratégie de communication de l'agence : tout d'un coup un directeur général ou une institution communique avec le public pour dire où est-ce qu'elle en est sur un dossier particulier.

C'est vrai que les discussions qui ont eu lieu, avant, entre l'industriel et la direction générale n'étaient pas communiquées. Aujourd'hui, elles le sont. Ce qui d'ailleurs amène tout d'un coup l'industriel à se positionner vis-à-vis de la société. Je trouve que c'est un élément nouveau et important.

M. MARANINCHI : Et factuel ; je voudrais aussi souligner quand même la réactivité puisque c'est 48 heures après la mise on line de New England que nous avons écrit à la firme.

M. VITTECOQ : Juste un point. Après on arrête sur Avastin.

M. BERGMANN : Un petit point parce que c'est un bon exemple des missions de chacune des structures. Il est normal que l'agence dise ce qu'elle dit parce qu'elle est garante de la sécurité. Mais au niveau de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) qui a été saisi par ce problème au niveau de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), on a considéré (parce qu'on a un autre niveau de décision, d'autres missions) que les pharmacies qui reconditionnaient de l'Avastin et qui par exemple pour l'Hôtel-Dieu faisaient deux millions d'euros d'économies par an et qui considéraient qu'ils avaient le moyen de le faire correctement, (comme ils ont les moyens de faire des préparations de nutrition

parentérale ou des chimiothérapies), pouvaient préparer des mono-doses d'Avastin pour injection oculaire. Donc s'ils ont des outils permettant de travailler correctement, la COMEDIMS de l'AP-HP n'a pas pris position contre cela alors qu'on sait que d'autres hôpitaux, d'autres pharmacies hospitalières ont pris une position différente.

On voit bien là qu'on a chacun des missions, des objectifs de sécurité. Celles de l'Agence ne sont peut-être pas celles du pharmacien de l'hôpital qui veut faire deux millions d'économies. S'il le fait correctement, c'est bien. Les problèmes de la FDA avec les nécroses oculaires semblent liés à des problèmes de mauvais reconditionnement. Donc à chacun de se donner les moyens de le faire avec efficacité.

Quant à l'étude française malheureusement, je crois qu'elle ne recrute pas trop...

M. MARANINCHI : Merci M. Bergmann. Vous parlez de missions, moi je parle de responsabilités. Notre responsabilité est de garantir le maximum de sécurité sur toutes les administrations, sur tout le territoire. Il est normal que certains établissements engagent leurs responsabilités puisqu'ils se donnent les garanties et les moyens de prendre une décision, mais c'est leur responsabilité qui est en jeu. Ils l'assument et le font dans le maximum de conditions de sécurité. Nous n'avons pas vérifié que ces conditions sont réunies dans tous les établissements ; que ceux-ci en prendront la responsabilité de façon garantie. Bien sûr, s'il y a une contamination, c'est toujours un peu ennuyeux.

On a un bel ordre du jour.

M. VITTECOQ : Comme M. Warnet est un pharmacien spécialisé de l'œil... Mais c'est la dernière.

M. WARNET : Je voulais simplement confirmer les propos de M. Bergmann. Effectivement au niveau de la COMEDIMS des Quinze-Vingts, l'attitude avait été exactement la même que l'AP-HP.

M. MARANINCHI : Donc, on est bien clair. C'est un problème de responsabilité. Tout prescripteur, tout acteur peut engager sa propre responsabilité dans une décision de pratiques. Nous, nous agissons à échelle collective.

▪ **Approbation du procès verbal de la commission du 29 septembre 2011**

M. VITTECOQ : Je reviens à ma question initiale. Approbation de l'ordre du jour. Est-ce qu'il y a des commentaires particuliers ? S'il n'y en a pas, on considère que c'est adopté.

Vote : Avis favorable.

▪ **Spécialités à base de chlorure de potassium - rectificatif de classe**

M. VITTECOQ : C'est Mme Rey-Quinio, j'imagine, sur les spécialités à base de chlorure de potassium.

Evaluateur de l'Afssaps : Merci M. Vittecoq. Bonjour à tous.

Aujourd'hui nous allons vous parler d'un sujet qui à première vue va peut-être susciter chez vous des interrogations. Néanmoins, pourquoi on s'est intéressé au chlorure de potassium. Je crois que la réponse vient d'être donnée.

Nous avons considéré au travers des remontées terrains que la sécurité de l'utilisation du chlorure de potassium n'était pas assurée de manière correcte pour tous les patients. Ainsi vous verrez, on va vous développer ce sujet-là. C'est donc la raison pour laquelle nous nous sommes interrogés : comment améliorer cette sécurité d'utilisation ? Vous le verrez, cela passe par différentes actions que nous avons entreprises au niveau de l'AFSSAPS avec différents collègues qui sont présents et qui pourront répondre à vos questions.

Diapositive suivante. Que s'est-il passé sur le chlorure de potassium ? Comme vous l'avez compris, je ne vais pas vous refaire le dossier de qualité, des bénéfices, comment on utilise ce chlorure de potassium.

Simplement en février, nous avons eu un signalement d'une erreur d'administration de chlorure de potassium. Malheureusement, la personne qui a reçu cette ampoule de chlorure de potassium non dilué, en intraveineuse directe, trop rapide - vous allez voir pourquoi - est décédée.

Clairement, c'était une jeune assistante, une jeune infirmière, je crois. Elle a malheureusement regardé la mauvaise information et elle n'a pas administré ce chlorure de potassium comme il aurait fallu, donc en le diluant avec une durée d'administration raisonnable. Elle est allée se référer au Vidal. Dans le Vidal,

malheureusement, c'était le résumé des caractéristiques d'un produit qui est vieux comme mathusalem maintenant et qui n'était pas à jour ; et c'était le plus mauvais – autant faire son mea culpa – libellé qu'on pouvait trouver ; il n'était pas marqué dans ce RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) en particulier en 4.2, dans la rubrique posologie, qu'il fallait diluer ce chlorure de potassium.

Donc, vous pensez bien que forts de ce cas, nous avons regardé toutes les informations quelles qu'elles soient qui pouvaient être modifiées pour que l'utilisation du chlorure de potassium soit correcte.

A l'AFSSAPS, vous avez un groupe, un Comité de coordination des Risques et des Erreurs Médicamenteuses. Angélique qui est dans la salle pourra vous en parler si besoin est, qui a bien sûr saisi ce cas-là et qui s'est penchée sur tout ce qu'on pouvait imaginer, ce que je viens de vous dire. Où était l'erreur ? Est-ce que c'était sur l'étiquetage primaire des ampoules ? Les résumés des caractéristiques des produits puis les notices.

Puis on a fait un bilan, un état des lieux.

Je vous passe l'ensemble des détails. Néanmoins, nous avons été saisis en collaboration donc avec ce guichet des erreurs médicamenteuses pour travailler sur la modification et une harmonisation de l'information scientifique de toutes ces spécialités à base de chlorure de potassium.

Je me suis permise de vous en apporter quelques-unes. Vous pourrez d'ailleurs, si cela vous intéresse, regarder. Que ce soit les ampoules, elles ont une forme différente. Les étiquettes sont très différentes, la lisibilité est également limitée pour certaines. Donc on a un travail important à faire pour qu'on ait une harmonisation au mieux de cette information scientifique.

Donc on a décidé d'accélérer compte tenu également du fait que ces dernières semaines, il y a eu trois autres cas (bien sûr préoccupants mais qui n'ont pas fort heureusement entraîné de décès) d'erreurs également d'administration du chlorure de potassium à l'hôpital alors que cette spécialité est quand même très utilisée et bien connue.

Diapositive suivante. On a fait une analyse des résumés des caractéristiques des produits et on s'est rendu compte qu'il y avait un manque de précisions, une inadéquation des libellés.

Déjà, la dénomination était assez fantaisiste. Ce n'est pas le nom fantaisiste mais elle n'était pas homogène et en particulier les termes « solution à diluer » manquaient. En partie pour une spécialité (celle qui était responsable du décès) elle n'apparaissait pas dans la dénomination, donc c'est problématique.

Forme pharmaceutique, de même. La mention « solution injectable » au lieu de « solution à diluer pour perfusion » qui aurait dû figurer, n'y est pas mentionnée.

Au niveau du résumé des caractéristiques du produit, dans la rubrique 4.2 n'y était pas marquée non plus « administration par injection lente ou par perfusion » au lieu de « solution à diluer pour perfusion lente ». Donc vous voyez c'est assez préoccupant.

Dans les mises en garde, l'hypertonie de la solution n'y figurait pas. Les mentions de « risques d'arrêt cardiaque en cas d'administration rapide » n'y figuraient pas. Puis « pas de conduite » dans la rubrique « surdosage » en cas de surdosage et de problème.

Diapositive suivante. Etiquetage primaire, c'est ce que je vous montrais à l'instant devant moi.

Etiquetage primaire, c'est ce qui apparaît sur les ampoules. Pas de mention « à diluer », cela me paraît le minimum. Absence de la mention « perfusion intraveineuse lente » sur certaines ampoules (ce n'est pas quelques-unes, beaucoup d'ampoules sont quand même concernées).

Diapositive suivante. Voilà une ampoule, une des celles qui sont devant moi. La mention « à diluer » ne figure pas sur le conditionnement primaire. La lisibilité est correcte, parfois un peu petite mais néanmoins cette mention est importante et elle n'y figure pas. C'est une ampoule qui devra être revue, on en parlera quand j'aborderai les mesures correctives.

Diapositive suivante. Sur celle-ci, mention « injectable I.V. au lieu perfusion intraveineuse » qui est quand même un peu différent. C'est subtil mais néanmoins, pour des jeunes débutants, c'est quand même important d'avoir cela. Pas uniquement d'ailleurs pour des débutants.

Diapositive suivante. Puis quand même un étiquetage correct, donc qui est aussi devant moi : les deux mentions figurent : « à diluer » et « perfusion intraveineuse ». Donc voilà un bon étiquetage.

Diapositive suivante. Quelles mesures correctives avons-nous décidé d'entreprendre ? Comme je vous l'ai dit à l'instant, revoir tous les résumés des caractéristiques des produits. On les a tous sortis, tous épluchés un à un et nous allons imposer aux firmes de modifier, puisque c'est à l'initiative de l'AFSSAPS, tous les

résumés des caractéristiques des produits. C'est à la carte puisque vous avez compris l'existence de disparités importantes entre toutes ces informations.

La dénomination sera harmonisée. Nous allons travailler avec le département pharmaceutique.

La forme pharmaceutique : il sera obligatoire de mentionner après cette dénomination « solution à diluer pour perfusion ». Je pense que c'est important.

Diapositive suivante. En rubrique 4.2, suppression de « administration par injection lente directe ». Ajout de la « concentration maximale de la solution à perfuser ». C'est une information que j'ai voulu montrer dans la diapositive suivante, qui est importante également.

Puis la vitesse de perfusion. Un débit trop rapide, comme vous le savez, peut être source de problématique et en particulier de troubles uriques.

Diapositive suivante. C'est un peu petit mais néanmoins l'essentiel y est. Vous voyez tout au début « pas d'injection intraveineuse directe », « administration lente par perfusion par voie intraveineuse stricte après dilution dans un soluté de perfusion ».

Un peu plus loin vous avez en posologie le texte suivant « pour une correction progressive d'une hypokaliémie, une compensation et une hydratation parentérale, diluer jusqu'à l'obtention de concentration maximale de 4 grammes, soit 50 mmol de potassium. Perfuser sur une durée de 12 à 24 heures ».

Un peu plus bas, vous avez la vitesse de 10 mmol par heure qui est habituellement considérée comme sûre.

Pour ces libellés-là, comme vous pouvez l'imaginer, nous les avons validés puisque c'est ce que nous proposons avec des experts qui sont habitués à travailler sur le terrain en réanimation, que ce soit réanimation adulte ou pédiatrique. Donc je n'ai tout mis sur ces diapositives. Mais vous avez également une mention chez l'enfant pour qu'il n'y ait pas de confusion entre ces deux populations qui sont quand même différentes en termes de volume de distribution.

Voilà pour la rubrique posologie.

Diapositive suivante : Contre-indications. Nous avons également revu ce libellé. Pourquoi ? Parce qu'il n'était pas du tout renseigné pour certaines spécialités. L'administration donc de ce médicament est contre-indiquée en cas d'hyperkaliémie ou toute situation pouvant entraîner une hyperkaliémie, ce qui paraît logique. Néanmoins cela mérite d'être précisé.

En 4.4, le miroir de ce que je vous ai présenté comme erreurs dans ces libellés. Une mention sur l'« hypertonicité » ; le « risque d'arrêt cardiaque si administration trop rapide », donc ce sera intégré ; « dilution perfusion lente » – je viens de vous le dire – un « débit de 15 mmol par heure » ; une « surveillance » bien sûr « du ionogramme plasmatique », cela paraît basique mais ce n'était pas mentionné non plus.

Diapositive suivante. Voilà ce que cela donne en termes de libellés. Avec un chapeau tout au démarrage de cette rubrique qui sera en gras et qui mentionnera que c'est une « solution hypertonique à diluer avant utilisation. Attention, une administration rapide de KCl peut entraîner un arrêt cardiaque ». Cela a été rajouté.

Après vous avez la déclinaison de ce que je viens de vous donner comme mentions additionnelles qui seront ajoutées. Néanmoins on a tenu à le mettre en miroir dans la rubrique 4.2, dans le mode d'administration. Donc « perfusion lente ». Une répétition n'est pas superflue dans le cadre de ces spécialités.

Forts de cet exercice de style, nous nous sommes penchés sur toutes les rubriques même si ce n'était pas nécessaire. Nous nous sommes rendus compte avec nos collègues de la cellule interaction que cette rubrique était obsolète. Nous l'avons revue pour renforcer le libellé sur les médicaments hyperkaliémisants et les associations déconseillées en particulier en association aux diurétiques épargneurs de potassium seuls ou en association aux IEC, ARA2, cyclosporine, tacrolimus, des choses classiques mais qui méritaient d'être revues et actualisées.

Nous avons également travaillé avec le département de pharmacovigilance pour mettre à jour le libellé de la rubrique « Effets indésirables » qui mentionnera désormais les troubles généraux au site d'administration, c'est simple mais il fallait le mentionner. Une fréquence indéterminée pour les douleurs au niveau de ce site d'injection, les nécroses et les phlébites mais ceci n'était pas mentionné dans la plupart des résumés des caractéristiques du produit.

Une rubrique importante en cas de surdosage, ma foi quand on est néophyte, cela peut aider et si vous n'avez pas un sénior autour de vous, un surdosage peut avoir des conséquences graves. Je crois que c'est

important de le rappeler : confusion mentale, paralysie. - vous connaissez - lourdeur, arrêt respiratoire, hypotension, troubles du rythme... C'est connu mais visiblement en interrogeant certains confrères, il semblerait (c'est aussi peut-être un message à faire passer) que dans les écoles d'infirmière toute la formation ne soit pas aussi finement délivrée que ce qui apparaît là. Le chlorure de potassium et la dangerosité d'une administration trop rapide du chlorure de potassium n'est pas suffisamment transmise et délivrée. Je crois que c'est important de le souligner puisque ça nous a été remonté.

Conduite d'urgence en cas d'hyperkaliémie apparaissant en cours d'administration : arrêt et bien sûr soluté de bicarbonate à perfuser, soluté de glucose concentré.

Bien sûr en cas d'insuffisance rénale des mesures s'imposent : épuration par dialyse, si nécessaire, pour éviter comme cela est indiqué un rebond hyperkaliémique.

Donc voilà pour le résumé des caractéristiques du produit, nous allons bien sûr mettre en adéquation toutes les notices qui sont complètement obsolètes, c'est un « travail de fourmi », mais nous transmettons cela aux industriels qui pourront bien sûr faire des commentaires. Il y a une procédure contradictoire, mais c'est à l'initiative de l'agence.

Et puis bien sûr, je vous l'ai présenté en début d'intervention : l'étiquetage primaire. L'étiquetage primaire, que vous avez sur les ampoules, doit être revu pour certaines d'entre elles et nous allons travailler activement avec la cellule des erreurs médicamenteuses de l'agence. Il va falloir mettre en conformité l'étiquetage des ampoules avec des mentions obligatoires qui sont celles qui sont mentionnées sur cette diapositive : à diluer, perfusion intraveineuse lente, telle que je vous l'ai présenté sur la seule et unique ampoule qui était conforme. L'agence évaluera les réponses et l'adéquation de ce que vont nous déposer en retour les industriels.

Mais il n'est pas uniquement nécessaire d'implémenter ces mentions, il faut au moins qu'elles soient lisibles et certaines mentions sont en typo trois ou quatre, c'est illisible, que ce soit pour les myopes, les presbytes ou les astigmatés. Je peux vous dire que c'est complètement illisible, c'est un point peut-être qui vous semble mineur mais très important. Ce qui est possible d'être lu sur les ampoules, quand vous les sortez de l'armoire que vous n'avez pas une lumière adéquate... Il faut absolument pouvoir lire cela.

Je crois que c'est tout, donc les prochaines étapes, vous l'avez compris : un rectificatif de classe, une notification à tous les industriels qui sont concernés, vous avez (et je m'en excuse) sur la table un relevé d'avis qui comporte l'ensemble des modifications, en tout cas au niveau de l'information scientifique, qui sont proposées par les différents services qui ont travaillé sur ce rectificatif de classe, que l'on a voulu assez rapide compte tenu des dernières notifications et remontées d'erreurs terrain, que nous avons eues encore ces dernières semaines. Nous avons tenu à le passer aujourd'hui. Si vous avez des commentaires bien sûr il n'y a aucun souci, donc nous avons quelques jours avant de notifier aux firmes, et comme je vous ai dit il y a une procédure contradictoire. Vous pouvez nous les faire parvenir. Donc une notification aux firmes des modifications de RCP, de leurs notices et puis via bien sûr également le guichet des erreurs médicamenteuses, une interpellation concernant leur étiquetage.

Je vous remercie.

M. VITTECOQ : Merci.

Je pense qu'il n'y a pas forcément un long débat parce qu'on ne peut que considérer que cette proposition est acceptable. Néanmoins un point, juste sur cette diapositive : si nous lisons strictement comme cela, l'injection dans une seringue électrique est hors AMM. Ce n'est pas dans un soluté de perfusion, cela peut arriver qu'on le fasse à la seringue électrique.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, tout à fait, alors la remarque qui nous avait été remontée est qu'il n'y a pas de seringues électriques dans toutes les maisons de retraites. Donc nous avons homogénéisé avec nos experts ce qui était le libellé le plus pertinent. Si vous avez des remarques bien sûr, nous essaierons de faire ce qui est le plus optimum.

M. VITTECOQ : Je crois que si on met dans une perfusion ou dans une seringue !

Evaluateur de l'Afssaps : Oui bien sûr, ou dans une seringue, on peut bien sûr.

M. BERGMANN : J'ai un profond respect pour vos experts qui n'ont sûrement aucun lien d'intérêt, mais la majorité des hypokaliémies profondes, notamment celles qui vont en réanimation, sont traitées à la seringue électrique. Quand je dis la majorité, c'est presque la totalité, et jamais une seringue électrique n'est diluée à quatre grammes par litre : vous avez votre perfusion qui coule et puis vous avez dans votre seringue le potassium avec un débit qui a été décidé en grammes par heure, mais qui n'est pas du tout dilué à quatre grammes par litre, donc ça ne va pas, ça ne correspond pas avec la majorité des situations de réanimation et qui est le centre de prise en charge de la majorité des hypokaliémies profondes.

Evaluateur de l'Afssaps : Nous prenons note. Ceci étant, cela n'a pas été libellé de manière arbitraire donc nous prenons vos commentaires. C'est une partie en effet de l'information, je pense qu'elle correspond à une situation donnée, vous nous faites part d'autres situations en effet nous la prenons en compte et nous allons... C'est pour cela que je vous dis que le débat, si vous avez des commentaires, est ouvert, mais ça ne correspond pas à une situation qui n'existe pas, néanmoins j'entends et...

M. VITTECOQ : Non mais tu ajoutes « ou en seringue électrique ».

Evaluateur de l'Afssaps : Oui bien sûr, oui il n'y a pas de souci, c'est ce que j'ai compris, pour moi il n'y a pas de polémique. On peut mettre.

M. DIQUET : Pour compléter tout cela, et bien que ce soit mentionné dans plusieurs paragraphes, il me semblerait utile de rédiger systématiquement soit en mmol soit en gramme, à chaque fois que l'un ou l'autre est mentionné. En pratique, on se rend compte sur le terrain que les personnes ne prennent pas le temps de faire la règle de trois, et quand on fait la règle de trois, il y a un risque important de se tromper d'un facteur dix.

M. DOUCET : Plusieurs remarques pour renforcer M. Bergmann, dans son argumentation, parce que j'avais l'impression que tu n'as pas totalement convaincu. Pourquoi met-on une seringue électrique ? C'est pour éviter que l'on mette six grammes ou dix grammes dans une poche et que par erreur, le malade ou quelqu'un à côté passe, dérègle le système et que tout passe en l'espace d'une demi-heure. Donc c'est pour ça la seringue électrique, entre autres, c'est un argument supplémentaire à celui que tu as apporté. Bon je suis tout à fait d'accord avec ce que M. Bergmann dit, sinon les réanimateurs ne s'y retrouveront pas.

Deuxièmement, alors d'autres petits détails... Confusions mentales, c'est un détail mais, confusions mentales, je ne savais pas que ça faisait partie des syndromes confusionnels des hyperkaliémies, ça fait peut-être partie des trucs qui traînent.

Par contre il y a quelque chose qui me gêne un petit peu plus, dans les contre-indications : il est marqué « insuffisances rénales », bien entendu quand il y a une hyperkaliémie. « Maladie d'Addison » : non, non, la plupart maintenant des problèmes de surrénales, ce sont des insuffisances surrénaliennes quelles qu'elles soient, il ne faut pas citer que l'Addison, d'autant que ce sont les insuffisances surrénaliennes qui peuvent survenir après des corticothérapies, et ce sont celles là les situations les plus fréquentes. Donc si nous disons maladie d'Addison, nous limitons à une pathologie, et donc pas un syndrome qui est l'insuffisance surrénalienne. J'aimerais donc qu'on change « maladie d'Addison » pour « insuffisance surrénalienne ». Pour aller plus loin, qu'on marque insuffisance surrénalienne aiguë, car un insuffisant surrénalien équilibré peut avoir besoin de potassium parce qu'il a pris un diurétique. Théoriquement il ne devrait pas en prendre, il n'aurait pas de raison d'en prendre, mais enfin s'il a eu la diarrhée, des vomissements, et donc on ne peut pas le mettre en contre-indication, et c'est uniquement insuffisance surrénalienne.

D'autre part, « diabète non contrôlé », je ne suis pas d'accord pour deux raisons. D'abord qu'est un diabète non contrôlé ? C'est une glycémie à deux grammes. Nous n'avons jamais vu d'hyperkaliémie avec des glycémies à deux grammes. Où est-ce qu'on voit des troubles du potassium au cours du diabète ? C'est indépendamment de tout phénomène médicamenteux intercurrent, il y a une situation qui est l'acidocétose.

Dans l'acidocétose, il y a en fait une déplétion potassique. Du fait du métabolisme et des corps cétoniques qui sont fabriqués, il y a une déplétion potassique qui en fait est artificiellement compensée par l'acidose, ce qui fait que le malade arrive avec une kaliémie la plupart du temps normale, voire un tout petit peu élevée, mais le fait de lui remettre de l'eau et de l'insuline fait que, à tous les coups, dans l'heure qui vient, il va avoir une hypokaliémie, et je dirais même qu'un « diabète non contrôlé », puisque le terme n'est pas bon, avec une acidocétose grave avec hypokaliémie, c'est là où on a besoin de mettre du potassium, même par seringue électrique. Donc je crois qu'il ne faut pas le mettre dans ces termes-là, le diabète n'est pas... Les situations où il y a une hyperkaliémie, peut-être, encore que dans l'acidocétose, beaucoup mettent sur une kaliémie normale, du potassium, pour éviter justement qu'on arrive au stade d'hypokaliémie dans l'heure ou les deux heures qui suivent. Ça c'est quelque chose de démontré, donc il faut retirer ce libellé.

Evaluateur de l'Afssaps : Retirer le libellé, oui, ça, nous allons voir.

M. LIEVRE : Je me demande s'il n'y a pas une erreur de version, sur le 4.9, dernière phrase, pages 28 et 33, la phrase en cas d'insuffisance rénale : « une épuration par dialyse devra parfois être entreprise avant d'arrêter cette perfusion », cela avait été supprimé après consultation des urgentistes.

Evaluateur de l'Afssaps : Exact, oui, c'est une erreur.

M. DETILLEUX : Tout cela me paraît très intelligent, très raffiné, très pertinent, témoignant d'une très grande attention pour ton dossier, mais je doute que cela évite des erreurs, certaines des erreurs dramatiques qui sont le plus souvent liées à un étiquetage inapproprié. Cette maison a beaucoup réfléchi

aux questions d'étiquetage, avec une certaine modestie. Je crois parce qu'il fallait aborder ces questions-là avec beaucoup de modestie.

Les travaux très concrets, la contribution également des pharmaciens, des médecins qui avaient été des observateurs de ces accidents, qui faisaient remonter l'information, ont bien montré que la question de l'étiquetage était primordiale. Il me semble que nous avons conclu que la seule façon de faire apparaître utilement une information n'était pas de faire des choses intelligentes en petit caractère sur des sérigraphies illisibles comme celles que vous nous avez montrées, mais de mettre des étiquettes drapeau.

A l'époque, on nous avait fait observer que c'était un drame pour les industriels et qu'on ne pouvait donc pas obliger à cela, c'était il y a plusieurs années. Est-ce qu'on ne pourrait pas maintenant admettre que quel que soit le raffinement de ce travail, pour éviter des erreurs dramatiques sur le terrain, ce qui compte ce sont les étiquettes drapeau qui constituent un véritable flash de rappel pour des précautions de base ? Ne pourrait-on pas émettre le vœu qu'après ce travail d'excellente qualité, on passe enfin aux mesures concrètes utiles, à savoir les étiquettes drapeau.

Evaluateur de l'Afssaps : Alors je vais peut-être passer la parole à l'évaluateur qui travaille donc à l'AFSSAPS au guichet des erreurs médicamenteuses, car elle est plus avertie que moi sur ce qui est entrepris, et quel est l'avenir de notre collaboration avec les industriels pour modifier cet étiquetage.

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour. Donc effectivement, comme vous le soulignez, l'AFSSAPS a mené tout un travail depuis 2005 sur l'étiquetage des petits conditionnements de solutions injectables.

Ce travail s'est mis en place suite au décès d'un enfant faisant suite à un surdosage en morphine.

Des recommandations effectivement ont été émises en partenariat avec des groupes pluridisciplinaires. Elles ont d'ailleurs été présentées ici même en commission d'AMM en décembre 2006. Ces recommandations avaient pour finalité d'aboutir à une disposition préétablie des mentions de manière à permettre au professionnel de santé de toujours retrouver dans un même ordre les mentions qui lui sont utiles pour administrer le produit, une harmonisation également de l'expression du dosage pour limiter les erreurs de calcul notamment avec certains principes actifs dont le dosage est exprimé en pourcentage et qui génère des difficultés dans le calcul des doses.

Par ailleurs, ces recommandations préconisaient effectivement de favoriser les étiquettes papier plutôt que la sérigraphie, parce que les étiquettes papier offre un meilleur contraste et donc une meilleure lisibilité. Donc ces étiquettes papier avec des mentions de couleur noir sur fond blanc (à l'exception du chlorure de potassium et de l'adrénaline pour lesquelles les mentions figurent en rouge). Ceci de manière à alerter les professionnels de santé sur la dangerosité de ces produits et donc à ne pas les confondre avec d'autres produits, je pense typiquement aux confusions entre l'adrénaline et l'atropine qui nous étaient avant fréquemment rapportées.

Donc il est vrai que là ces recommandations ont insisté sur le caractère fort de la nécessité de mettre en place des étiquettes papier, on se rend compte que les industriels n'ont pas tous suivi à la lettre ce point-là, puisque nous avons toujours des sérigraphies. Donc c'est un point sur lequel nous allons fortement insister dans le cadre de cette nouvelle évaluation. Donc inciter fortement ces industriels à passer à une étiquette papier.

M. ARMENGAUD : Est-ce que le mot « inciter » est suffisant ?

Evaluateur de l'Afssaps : Enfin, je voudrais ajouter un point, c'est que nous essayons d'associer à nos démarches les différentes catégories de professionnels de santé, les médecins (ceux qui prescrivent), les pharmaciens, ou les infirmiers (ceux qui administrent les produits). Toutes les améliorations qui sont et qui seront proposées par rapport à l'étiquetage vont être aussi validées par les professionnels de santé, pas seulement les gens qui prescrivent mais les infirmières aussi.

Nous avons inclus dans les groupes de travail des gens qui sont impliqués dans l'enseignement dans les écoles d'infirmières pour pouvoir apporter leur regard, parce que parfois ce qui est implicite pour la personne qui prescrit ne l'est pas forcément pour les personnes qui administrent, et c'est de cette manière qu'arrive l'erreur.

M. THERY : Oui, je voudrais rajouter que en 4.9, en cas de surdosage, bien entendu le glucosé, le bicarbonaté sont nécessaires ainsi que l'insuline, mais enfin le traitement essentiel c'est le kayexalate, il faut absolument rajouter le kayexalate. Ça se fait en urgence, soit par voie rectale soit par voie orale, ça agit très vite.

M. VITTECOQ : C'est une remarque pertinente quand même, alors mais on ne va pas faire un traité de médecine mais c'est vrai que ça fait partie des armes pour lutter... Je crois, oui enfin c'est en semi-urgence.

Je crois qu'on a fait à peu près le tour. Moi j'ai juste une question. C'est à dire qu'on assure plus de sécurité en France, bien entendu avec ces propositions mais est-ce que cela remonte à l'Europe ? Parce qu'il y peut-être des pays où la situation est sûrement la même, on est dans le champ de la sécurité là ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui tout à fait. Nous sommes rapporteurs sur un dossier d'une des spécialités de chlorure de potassium, et d'ailleurs un rapport doit partir d'ici la fin du mois. On va bien sûr porter à l'Europe toutes ces modifications que nous entreprenons, que ce soit sur le RCP et l'étiquetage primaire, dénomination, notice. Donc ça va partir à l'Europe, oui.

M. LIEVRE : Juste un mot. On a trois dossiers ici (aujourd'hui donc chlorure de potassium, on a Primpéran et on a au minimum l'oxytocine) qui montrent la dangerosité des intraveineuses directes avec les trois produits, particulièrement avec le chlorure de potassium. Mais avec les deux autres, il y a des accidents lors d'intraveineuses directes, de doses qui sont administrées trop vite.

M. VITTECOQ : Il faut les faire les uns après les autres.

M. LIEVRE : Oui, on les verra, mais il y a peut-être une réflexion globale à mener sur la voie d'administration intraveineuse, son utilisation, l'IVD, qui pose quand même des problèmes de toxicité avec énormément de médicaments et qui finalement est rarement indiquée en tant que voie d'administration très rapide. Evidemment, avec le Krenosin, et qu'il faut arrêter une tachycardie ventriculaire, là il s'agit d'un bolus mais c'est finalement rare et il y aurait sans doute une action à mener à ce niveau-là.

M. VITTECOQ : Bien entendu, c'est un peu un champ de la médecine, c'est le bon usage des médicaments mais ça couvre des situations qui sont tellement différentes entre ce qui peut se passer dans une maison de gériatrie par rapport à un service de réanimation, les urgences, entre deux, ou les services de médecine... Justement c'est un chantier.

M. LIEVRE : Les accidents arrivent en général en dehors des services de réanimation qui eux utilisent des pompes comme disait M. Bergmann. Et justement c'est quand on a pas ces mécanismes à disposition qu'il peut y avoir des tentations d'utiliser la voie intraveineuse directe qui est dangereuse.

- **Réévaluation du bénéfice-risque chez l'enfant et l'adolescent des spécialités à base de métoclopramide**

M. VITTECOQ : Merci bien à tous donc, on passe au point suivant. Primpéran.

M. GARDETTE : Ce que je vous propose là c'est de revoir les éléments de réévaluation du bénéfice risque du métoclopramide en pédiatrie. Pas de conflit d'intérêt particulier, très bien !

Je vous propose une présentation en quatre points d'abord un historique au plan national et au plan européen sur les indications de Primpéran en pédiatrie, un point sur la sécurité d'emploi qui sera fait par la pharmacovigilance et le CRPV de Strasbourg, un point sur l'efficacité et en conclusion les propositions du groupe de travail NHG, que nous aurons à revoir ensemble.

Au préalable, nous avons mis sur cette diapositive, les spécialités, les formes et les indications pédiatriques ou adultes du métoclopramide. Vous voyez qu'il y a trois catégories de produits. Tout en haut et sur la gauche, les produits qui sont les produits à usage strictement pédiatrique. Une zone centrale pour lequel les produits sont utilisables ou en pédiatrie ou chez l'adulte et puis des formes qui sont réservées chez l'adulte, avec deux types d'indications, les nausées ou vomissements hors oncologie et les nausées ou vomissements à la suite de chimiothérapie.

En ce qui concerne la partie historique en France, le métoclopramide a fait l'objet de deux enquêtes de pharmacovigilance, qui ont toutes les deux montrées en termes d'effets indésirables, une très large prépondérance des effets extrapyramidaux chez l'enfant. D'autre part, ces études ont permis de mettre en évidence également un mésusage en pédiatrie avec l'utilisation des formes inadaptées. Vous avez vu que toutes les formes ne sont pas forcément interchangeables en terme d'âge d'utilisation, des posologies et des intervalles de prises qui n'étaient pas respectées. Ces facteurs de risques de surdosage sont probablement un des facteurs de survenues des syndromes extrapyramidaux, mais vous verrez que ça n'est pas le seul cas de figure.

L'AFSSAPS, depuis 2007, a pris un certain nombre de mesures afin d'essayer de limiter ces effets indésirables et d'entraîner une meilleure utilisation du produit. D'abord le produit était passé de liste II en liste I donc prescription médicale non renouvelable. Le RCP a été revu en particulier pour les formes à 10 milligrammes, comprimés sécables et suppositoires, avec une contre-indication chez le nourrisson et l'enfant pour les nausées vomissements hors oncologie et chez l'enfant et le nourrisson pour les nausées vomissements retardés en postchimiothérapie. Ces mesures sont accompagnées d'un renforcement des messages de mises en garde dans le RCP, de lettres aux professionnels de santé et d'une demande auprès

des laboratoires de modification de la formule buvable avec la mise au point d'un système de deux pipettes graduées correspondants au poids et à l'âge des tranches d'âge de nourrisson.

Au niveau européen, le métopropramide a fait l'objet d'une révision par l'article 45, dans l'ensemble de la communauté européenne. Alors quelles en sont les principales conclusions de cette révision de l'article 45. D'abord il y a une grande hétérogénéité entre les Etats européens au niveau des indications autorisées chez l'enfant et des âges de contre-indications. Chaque pays a ses spécificités et c'est normal, c'est un produit ancien qui a été enregistré en national. Sur le plan pharmacocinétique, chez le prématuré et le nouveau-né, on a constaté avec les données qui ont été fournies par les firmes, une augmentation de la demi-vie et cet effet est essentiellement lié, probablement, à l'immaturation rénale et hépatique qu'on constate dans ces classes d'âge.

Ce qui est plus embêtant, c'est qu'en terme d'efficacité et pour l'instant les conclusions de l'article 45 sont : insuffisance de preuves pour l'ensemble des indications nausées et vomissements hors oncologie ou en oncologie, hormis pour la forme injectable chez les 1-14 ans, forme injectable qui n'a pas cette indication en France. Donc aujourd'hui en terme d'efficacité, très peu de choses.

En terme de sécurité d'emploi, la révision des données lors de l'article 45 a confirmé ce qu'on connaissait déjà, c'est-à-dire une très nette prédominance des syndromes extrapyramidaux en terme d'effets indésirables, plus de 60 % des effets signalés sont des syndromes extrapyramidaux et par ailleurs mais de manière déconnectée, 17 décès ont été rapportés.

L'Allemagne qui était le rapporteur au niveau de l'article 45 concluait : rapport bénéfique / risque défavorable du métopropramide en pédiatrie pour l'ensemble des indications hormis pour la forme injectable dans les nausées vomissements postopératoires. Les recommandations européennes sont les suivantes : suppression des indications en pédiatrie, non-recommandation dans la population pédiatrique, contre-indications chez le nouveau-né, nous avons vu que cela était déjà fait et information requise en 4.4, 4.8 et 4.9, concernant les syndromes extrapyramidaux.

En février 2011, nous avons demandé à tous les laboratoires ayant le métopropramide de déposer une DMI allant dans les sens de l'article 45, la réponse de Sanofi Aventis a été une demande d'arrêt de commercialisation des formes pédiatriques solutions buvables et une suppression d'indication pour les autres formes avec l'ajout d'un en-tête réservé à l'adulte. Le laboratoire proposait également une non-recommandation dans la population pédiatrique et une contre-indication en dessous d'un an. Pas de nouvelles données d'efficacité fournies et la sécurité d'emploi correspond aux données qu'on avait vues dans l'article 45.

En ce qui concerne les deux autres titulaires d'AMM, Mylan et Sandoz. Mylan proposait une contre-indication en dessous de dix-huit ans et Sandoz une contre-indication chez le nourrisson.

Je vais passer la parole à nos collègues de la pharmacovigilance et du CRPV pour vous faire le point sur les données de sécurité.

Evaluateur de l'Afssaps : En ce qui concerne la sécurité d'emploi en pédiatrie, les données analysées dans le cadre de la procédure européenne, montrent qu'un total de 1.079 cas d'effets indésirables ont été rapportés sur les enfants de moins de 18 ans jusqu'au 30 septembre 2009. Plus de 60 % de ces effets indésirables étaient des troubles extrapyramidaux, les autres effets indésirables particulièrement rapportés incluaient des troubles de la conscience, des convulsions, des troubles respiratoires, des réactions anaphylactiques incluant le choc anaphylactiques, des méthémoglobinémies. 17 cas de décès ont été rapportés, il est à noter que dans 5 de ces cas le décès est survenu rapidement après injection IV ou IM et pourrait être secondaire à un arrêt cardiaque.

Les données fournies par le laboratoire analysant particulièrement la sécurité d'emploi chez le nourrisson de moins d'un an montrent que chez le nouveau-né l'effet indésirable plus fréquent est la méthémoglobinémie. Chez les enfants de moins de 18 ans à l'exception des nouveau-nés, les effets indésirables neurologiques étaient les plus fréquents. Il s'agit principalement de manifestations extrapyramidales. Ces effets neurologiques ont été rapportés notamment chez les nourrissons de moins d'un an. Les cas de convulsions et de décès sont plus nombreux chez les nourrissons de moins d'un an. Par ailleurs le bilan actualisé de pharmacovigilance montre la persistance des effets indésirables, malgré les mesures prises en 2007.

Des informations complémentaires concernant les cas d'effets indésirables neurologiques chez l'enfant de plus de 12 ans ont été recherchées par le CRPV. Pour rappel l'enquête de pharmacovigilance de 2004 concernait les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans inclus, la répartition par tranche d'âge avait montré la prépondérance des cas chez les nourrissons de moins de 1 an et en deuxième position se situait le groupe d'enfants et adolescents de douze à quinze ans. Concernant le groupe de 12 à 15 ans, dans tous les cas où

il a été possible de calculer la dose, celle-ci était supérieure à 0,1 mg/kg/prise et presque toujours inférieure à 0,5 mg/kg/prise.

Cette dose de 0,1 mg/kg/prise a été considérée comme un surdosage car le Métopropramide a été généralement prescrit en dehors de l'oncologie. Une interrogation récente de la base nationale de pharmacovigilance pour la tranche d'âge 12-18 ans pour la période allant du 1^{er} janvier 2003 au 1^{er} juin 2011 a permis de retrouver 80 cas d'affections du système nerveux, principalement des syndromes extrapyramidaux. Parmi ces 80 cas, 45 étaient graves. Dans 50 cas, il a été possible de calculer la dose. Celle-ci a été toujours inférieure ou égale dans trois cas à la dose de 0,5 mg/kg/prise et supérieure à 0,1 mg/kg/prise ou égale dans un cas.

Au final, les effets indésirables neurologiques et extrapyramidaux du Métopropramide peuvent survenir même aux posologies recommandées et/ou après une prise unique et ce même dans la tranche d'âges 12-18 ans, ce risque augmentant pour des doses élevées et/ou répétées.

Il est à noter également que la forme injectable a été imputée dans la survenue de plusieurs cas de décès chez les enfants avec un lien chronologique fort en faveur du Métopropramide et que des cas de décès ont également été rapportés avec les formes orales où bien que l'imputabilité du Métopropramide soit difficile à établir, sa responsabilité n'a pu être exclue.

M. GARDETTE : Maintenant sur le plan de l'efficacité. Comme je vous le disais tout à l'heure, nous avons revu l'ensemble des données disponibles et recherché si des recommandations d'utilisation du Métopropramide étaient également disponibles pour essayer de voir un peu sa place dans la stratégie thérapeutique.

On ne le retrouve pas au niveau des recommandations existantes. Quand on interroge des experts : pas de besoins pédiatriques chez l'enfant et l'adolescent (puisque ça comprend la tranche jusqu'à 18 ans). De l'avis des experts, un rapport bénéfice/risque négatif dans la population pédiatrique. Par ailleurs, il existe des alternatives thérapeutiques. Certaines sont notées ici. On pourra en rediscuter.

En ce qui concerne les nausées vomissements en oncologie, les recommandations européennes en pédiatrie pour les nausées vomissements aigus recommandent Cetrans plus Dexaméthasone. Pour les chimiothérapies faiblement émétisantes et les nausées vomissements retardés, le manque de données ne permet pas clairement de donner des stratégies thérapeutiques qui soient réellement efficaces.

Je voudrais quand même signaler l'existence d'une analyse Cochrane très récente (2011) qui montre que le Métopropramide a une efficacité inférieure aux autres thérapeutiques utilisés dans le domaine et que la survenue de syndromes extrapyramidaux est notée de manière extrêmement fréquente avec l'utilisation de ce produit. Quand on interroge les oncologues pédiatres, très peu (puisque un seul centre a répondu oui) l'utilisent.

M. VITTECOQ : C'est peut-être un gros centre ?

M. GARDETTE : C'est un très gros centre (c'est l'IGR), mais ils sont les seuls à l'utiliser et là, de manière très systématique, sans qu'il y ait réellement de rationnel.

Le groupe NHG a donc revu ce dossier et les conclusions sont les suivantes :

Le risque connu établi, mesuré, qui persiste malgré la mise en application d'un certain nombre de mesures contraignantes en ce qui concerne le produit font que le Métopropramide ne semble plus compatible avec une utilisation dans la population pédiatrique au regard de l'efficacité qui est très peu établie.

On n'a réellement pas d'élément de preuve formelle que ça marche. Par contre, on a des preuves tout à fait tangibles que les effets indésirables, eux, sont présents et persistent. Donc, le GTNHG propose un avis défavorable au maintien sur le marché des spécialités à usage pédiatrique et pour toutes les autres spécialités indiquées actuellement dans les nausées vomissements en oncologie en pédiatrie, une proposition d'extension de la contre-indication aux enfants en-dessous de 18 ans.

M. VITTECOQ : On va demander à notre pédiatre.

M. ARMENGAUD : Je fais partie du groupe de gastro. Donc, mon avis fait partie de ça.

Je pense qu'effectivement, le problème du Primpéran, c'est le fait qu'il y a... D'abord c'est le traitement d'un symptôme et pas d'une maladie. Et donc, le bénéfice / risque ne paraît pas favorable dans la mesure où effectivement, les syndromes extrapyramidaux, on en parle comme ça, qu'est-ce que ça veut dire ? Ce sont des enfants qui se présentent en général aux urgences, souvent emmenés par le SAMU ou les pompiers pour des pseudo-convulsions. C'est ça le problème. Il y a des prises en charge qui sont quand même assez lourdes et quelquefois des erreurs de diagnostic. C'est rarement des convulsions, c'est surtout ces phénomènes-là.

Le deuxième problème, c'est que l'efficacité n'est pas démontrée.

Les usages actuels, c'est soit par glissement, on va dire, depuis le retrait de certains prokinétiques dans le traitement du reflux gastro-œsophagien. Alors là, il n'y a strictement aucune notion d'efficacité avec, quand on parlait tout à l'heure d'augmentation des doses ou des prises, c'est que justement comme ce n'est pas très efficace, ce n'est pas 0,1 mg/kg quatre fois, c'est 0,1 mg/kg ou plus et plus de quatre fois par jour. Donc, ça conduit à des accidents.

Où l'autre indication (toujours hors oncologie), ce sont les gastroentérites, où ça n'a pas non plus été démontré ; où là encore, le traitement de la gastroentérite et des vomissements, on dit même initialement finalement le vomissement est plutôt à tolérer parce que c'est l'inoculum toxique qui est éliminé. La seule chose qui ait fait la preuve dans les gastroentérites de son efficacité, c'est le fractionnement de l'alimentation, enfin de l'hydratation avec les solutions de réhydratation et pas du tout l'usage médicamenteux. Donc, là aussi, il y a un mésusage dans une indication qui n'a pas été établie.

Après, pour l'oncologie, effectivement, il y a quelques centres, quelques personnes, c'est plutôt historique, honnêtement depuis qu'il y a les cétrons, on n'a pas besoin de Primpéran et donc de la forme injectable, c'est celle qui est la plus dangereuse. Là, on va revenir encore sur quelque chose qui n'est pas très logique. Donc, en tant que pédiatre depuis un certain temps, moi, je partage tout à fait les recommandations qui sont faites par le GTNHG.

M. VITTECOQ : Bon. Je crois qu'il y a un certain consensus. On approuve, est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés ? Oui ?

M. BAKCHINE : Un commentaire concernant les substitutions possibles. On mentionne le Vogalène. Je pense qu'il faut quand même mentionner que le Vogalène aussi est un neuroleptique caché et qu'il peut avoir les effets... La seule différence est qu'il passe moins bien la barrière hémato-encéphalique. Donc, les risques sont moins importants. Mais il a exactement les mêmes risques potentiels. Donc, je serai quand même assez prudent sur ça. Ce n'est pas le cas de la Dompéridone, du motilium où là, l'utilisation est beaucoup plus safe. Mais je pense qu'effectivement, entre les Cétrons et le Motilium là, on a des substitutions mais je pense que le Vogalène, je serais assez prudent sur cette mention-là.

M. BERGMANN : On avait réévalué le Vogalène il y a quelques années, à la fois pour l'efficacité et pour la tolérance. Et on avait aussi réévalué à la demande de l'Europe l'efficacité de la Dompéridone, il y a un peu plus longtemps.

Le Vogalène donne 7 à 17 fois moins d'effets neurologiques que le Primpéran. Donc, il y a quand même une différence majeure.

Quand à la Dompéridone, là, c'est le désert d'efficacité. C'est vrai que ça donne très peu de complication mais la preuve de l'efficacité du Dompéridone (si je me souviens bien des très nombreuses études qu'on avait étudiées) n'existe que dans la gastroparésie du diabétique et dans les effets digestifs induits par le parkinson et les médicaments antiparkinsoniens.

Donc, pour un enfant, moi, aujourd'hui, je préférerais proposer du Vogalène (dont je connais l'efficacité et dont le risque, comme tu l'as dit, existe mais quand même très nettement inférieur à celui du Primpéran) plutôt que de proposer de la Dompéridone dont l'efficacité est plus que discutable.

M. BAKCHINE : Le Dompéridone a seulement très peu de toxicité mais très peu d'efficacité aussi. Donc, le rapport bénéfice / risque, il est... Donc, tout à fait d'accord.

M. VITTECOQ : Donc, vous êtes d'accord avec le... Il n'y a pas d'opposition ?

M. BOUR : Non, ce n'est pas du tout pour être contre, c'est pour éventuellement élargir. Donc, on a vu la population des petits. Maintenant, on a vu la population pédiatrique qui est à risque. Une troisième population qui est à risque c'est le sujet âgé. Ça pose un gros problème. C'est au même niveau que les petits. Donc, je pense qu'il faudrait dans les mois futurs réenvisager le rapport bénéfice / risque sur les sujets âgés.

M. VITTECOQ : Je vois que M. Gardette a pris note.

M. DOUCET : Tout à fait. Je ne vais pas aller à l'encontre de ce que tu dis. Au contraire, je l'avais marqué mais c'est une révision du dossier pédiatrique ou du dossier général parce que...

M. VITTECOQ : Pour l'instant, c'est la pédiatrique.

M. DOUCET : Parce que il est marqué page 19 : « le rapporteur propose de contre-indiquer chez le sujet âgé » Donc, il a été réévalué quand même ? Non ? Il va l'être ?

Alors, je signale à ce sujet que justement, c'est quelque chose qu'il faudrait revoir assez rapidement. Je revois des choses que je ne voyais plus depuis quelques années, qui sont des prescriptions de Primpéran IV, direct, chez des malades âgés. C'est ce que tu disais tout à l'heure. Sauf que je n'en voyais pas, il y a 5, 6 ans, je n'en voyais pas trop. Maintenant, je ne sais pas dans quel référentiel ça existe mais il serait quand même important de donner une info au prescripteur sur le sujet. Moi, j'adhère tout à fait à l'idée de contre-indiquer la forme injectable chez le sujet âgé et chez les porteurs d'anomalies cardiovasculaires. Ça c'est tout à fait logique. Et une précaution d'emploi chez les sujets âgés, a fortiori, quand ils prennent d'autres psychotropes, ce qui est le cas la plupart du temps. Mais j'insiste parce que je suis très surpris, je ne sais pas si d'autres le sont autour de la table... de la prescription de Primpéran maintenant IV. Nausée : Primpéran trois ampoules par jour, IV. On y va.

Donc, il y a une chose qui va circuler, je ne sais pas où. Ca doit passer quelque part. Je pense que - on nous a dit tout à l'heure que l'Afssaps était garante justement de la sécurité par rapport à l'utilisation - ça devient quelque chose de très important.

M. GARDETTE : Je suis tout à fait d'accord. C'est une des propositions du GTNHG, c'est après la révision des indications pédiatriques du Métoclopramide de faire dans la foulée la réévaluation dans les autres classes d'âges de l'ensemble des formes qui sont encore disponibles de manière à avoir une vision claire et pertinente du bénéfice / risque de l'ensemble des indications du Primpéran.

M. DOUCET : Dans le texte, ce n'est pas marqué justement, j'ai trouvé que l'avis du rapporteur avait été repris dans le texte du RCP. Alors, je n'ai pas tout compris mais... c'est adopté ou pas ?

M. GARDETTE : Ça va être fait dans un deuxième temps.

M. DOUCET : D'accord.

M. VITTECOQ : Alors, plus de commentaires ? Je veux un vote quand même. Donc, est-ce qu'il y a des gens qui sont opposés ? Est-ce qu'il y a des abstentions ? Merci bien.

Adopté à l'unanimité.

Evaluateur de l'Afssaps : Il y a une modification sur le Primpéran qui suit avec M. de Korwin.

M. DE KORWIN : Merci à la commission de nous avoir suivi sur la contre-indication chez l'enfant.

Ici, il s'agit d'une DMI concernant la durée de traitement. Nous proposons de ne pas recommander cette durée de traitement au-delà de trois mois avec des indications assez faibles dans le domaine. De ce point de vue, la firme est d'accord d'une part et ensuite, nous suivons les recommandations américaines et tout ça était partie effectivement des américains en 2009.

M. VITTECOQ : C'est dans quelle situation qu'on le donne 2,5 mois ?

M. DE KORWIN : Alors, c'est indications essentiellement à visée prokinétique, du moins en France, quand on a fait le tour des experts et de leurs avis donc dans la situation de reflux gastro-œsophagien, ou situation moins fréquente en France mais assez fréquente aux Etats-Unis dans la gastroparésie diabétique. En fait, il n'y a aucune preuve d'efficacité au-delà de trois mois dans ces indications.

M. VITTECOQ : Pas de commentaire, tout le monde est d'accord ? Pas d'opposition ? Pas d'abstention. Très bien.

Adopté à l'unanimité.

- **Nouveaux libellés d'AMM pour les spécialités contenant de la quinine et indiquées dans les crampes idiopathiques**

M. VITTECOQ : On passe au point suivant. C'est un retour sur l'Hexaquine.

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour.

Donc effectivement, c'est la suite apportée à la réévaluation du bénéfice / risque de la quinine pour laquelle la commission d'AMM du mois de juillet avait voté le maintien sur le marché des médicaments contenant de la quinine et indiqués dans le traitement des crampes musculaires essentielles.

Suite à cet avis, une stratégie a été adoptée en interne, c'est-à-dire que c'était :

- une mise à jour de l'information médicale : mise à jour et harmonisation en fait de l'ensemble des annexes de toutes les AMM (il y a trois spécialités) sur l'indication et la posologie (incluant de limiter la prescription dans le temps) ;
- un encadrement un peu plus précis de la prescription, en particulier la modification de la rubrique 4.1 pour la faire correspondre avec ce qui avait été trouvé dans les données d'efficacité de la population cible ;
- et puis la documentation des effets indésirables avec les dernières données disponibles (la mise à jour de la rubrique 4.8 avec des références croisées en 4.3 et en 4.4).

Nous avons eu une réunion préliminaire avec les laboratoires au mois d'août parce que nous avons préparé une proposition de modification du RCP. En fait, cette modification a été basée sur trois sources :

- le Drug Safety Update, qui est la lettre mensuelle de l'agence anglaise et de sa Commission des Médicaments Humains ;
- le British National Formulary qui donnait des recommandations aux praticiens sur l'utilisation de la quinine dans les crampes ;
- et puis, nous avons trouvé également un résumé des caractéristiques du produit anglais sur le Quinine Bisulfate 300 mg Teva (spécialité commercialisée au Royaume Uni).

Donc, les modifications principales, sur la rubrique 4.1 (c'est une restriction de l'indication). Alors que nous avions au départ traitement d'appoint de la crampe idiopathique musculaire essentielle, je crois. Maintenant nous avons resserré l'indication au traitement d'appoint de la crampe idiopathique nocturne de l'adulte et la personne âgée après échec des mesures non pharmacologiques standards.

La décision de prescrire une spécialité contenant de la quinine doit être prise après bilan étiologique et basée sur la fréquence des crampes, leur impact sur la qualité de vie ainsi que sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient.

Nous avons eu un petit débat en interne. Nous n'avons pas totalement tranché sur : est-ce qu'on parle de la personne adulte incluant la personne âgée ou est-ce qu'on parle de la personne adulte et de la personne âgée.

Donc, si vous avez votre avis, nous serions ravis de l'entendre.

Pour la posologie, nous avons essayé d'harmoniser les choses en demandant aux laboratoires d'exprimer leurs posologies puisqu'ils n'ont pas les mêmes sels en quinine base. Les deux différentes posologies qui sont mentionnées :

- pour Hexaquine, le laboratoire propose 1 comprimé le matin et 1 à deux comprimés le soir au coucher ;
- pour Okimus, trois à quatre comprimés puisqu'ils n'ont pas la même posologie en quinine base.

Il faut savoir qu'en Angleterre, les sels utilisés sont essentiellement de la sulfate de quinine et du bisulfate et que les posologies exprimées en quinine base des doses utilisées en Angleterre vont de 165 mg à 247 mg. Sans dépasser. Donc, pour Hexaquine, on dépasserait un peu ces posologies recommandées.

Une autre voie peut-être de discussion, c'est aussi à quel moment prendre ces comprimés ?

Les recommandations anglaises parlent de prendre les comprimés ou le comprimé plutôt le soir sans répartir la dose. Voilà. Pour l'instant, ce n'est pas envisagé par les laboratoires (qui préfèrent répartir à travers les 24 heures).

Toujours dans la rubrique 4.2, nous avons désormais limité la durée de traitement. Nous avons mis deux paragraphes concernant ce sujet :

- Les patients doivent être étroitement surveillés pendant les premières semaines de traitement en raison des effets indésirables (avec une référence croisée en rubrique 4.8). En l'absence de bénéfice apparent après quatre semaines de traitement, le traitement par la quinine doit être définitivement interrompu.
- Le traitement par la quinine n'est pas un traitement à long terme de la crampe idiopathique nocturne. Après une durée maximale de trois mois de traitement, celui-ci doit être suspendu, afin de réévaluer le rapport bénéfice / risque du traitement.

Voilà. Il y a un contrôle du patient par son médecin.

Le laboratoire du Gomenol (celui qui est responsable de Hexaquine) nous a demandé de faire mention en fait des populations particulières ; pour les insuffisants rénaux et hépatiques, il propose une diminution de la posologie Hexaquine à 1 à deux comprimés maximum par 24 heures. Il faudra, si nous l'acceptons, répercuter cette diminution aussi sur Okimus et Quinine Vitamine C Grand.

Donc, la rubrique 4.8 a été largement mise à jour avec les réactions d'hypersensibilité, les réactions hématologiques et puis les réactions hépatiques. Nous avons supprimé dans les effets indésirables dose dépendant la mention que cela pouvait arriver à partir de 500 mg parce que nous avons vu quand même dans les publications que le cinchonisme arrivait aussi pour des doses qui étaient inférieures à 500 mg de quinine.

Voilà l'ensemble... Donc, je reste à votre disposition pour toute discussion sur ce projet de modification. Je pense qu'on fera une communication après pour la notification. Il faut savoir que lors de la réunion aussi avec les laboratoires, nous avons proposé au laboratoire Gomenol de réfléchir à la suppression du suppositoire qui est le plus dosé (qui est à 300 mg, je crois). Le laboratoire du Gomenol nous a fait savoir qu'il ne voulait pas retirer son suppositoire.

Il faut dire que c'est une commercialisation franco-française donc, nous savons que les français sont très attachés au suppositoire apparemment.

M. VITTECOQ : Alors, moi, je vois trois points de discussion. Il faut déjà qu'on tranche sur le problème adulte-âgé ou adulte. Quels sont vos commentaires ?

M. LIARD : J'ai plusieurs commentaires par rapport à tout ça.

Agé, je ne sais pas ce que ça veut dire. Je pense que tout individu a un âge à un moment donné et une personne...

Oui, c'est ça mais dire concrètement, personne âgée, c'est à partir de quel âge ?

M. VITTECOQ : On avait dit quand même qu'une grosse partie du marché c'était malgré tout les gens âgés. A vrai dire, il n'y a pas de précaution d'emploi pour les gens âgés. Donc, adulte semble suffisant et sans spécifier quoi que ce soit d'autres par rapport à l'âge. Sylvain, tu es d'accord ? Bien.

Deuxième point. Moi, je vois qu'il sort tout à coup de la boîte l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique avec l'adaptation posologique proposée par je ne sais plus lequel. Ça a du sens ou pas ?

M. DIQUET : D'un point de vue pharmacocinétique, pour l'insuffisance rénale, oui, ça a du sens. Lors de l'utilisation de la quinine, certes, par voie injectable dans les accès palustres, effectivement, on monitore en permanence les concentrations du fait de l'atteinte rénale qui est fréquemment associée.

M. VITTECOQ : A ce moment-là, c'est parce qu'il faut qu'on soit cohérent avec le point numéro 1 parce que les gens âgés sont plus volontiers insuffisants rénaux. Quand on va donner de la quinine à quelqu'un, on n'a pas fait une clairance de la créatinine, donc, ça veut dire à ce moment-là, c'est insuffisance rénale sévère. J'imagine, non ? Parce que si on met ces précautions d'emploi, finalement, chez les insuffisants rénaux, ça pénalise potentiellement un peu les gens âgés quand même. Donc, c'est insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Hépatique, pas beaucoup d'éléments ; rénal, oui.

Donc, est-ce que vous seriez d'accord que... on ne donne pas quitus, on ne donne pas accord au laboratoire Gomenol pour l'insuffisance hépatique mais l'insuffisance rénale, on marque sévère. On supprime hépatique. Et ça veut dire qu'ils sont tous alignés les trois labos ?

Mais ce ne sont pas les mêmes doses que dans l'accès palustre

Evaluateur de l'Afssaps : Evidemment, ce ne sont pas les mêmes doses.

M. VITTECOQ : Oui mais si l'insuffisance rénale est sévère, le problème est là, ce sont ces patients qui risquent d'avoir des effets secondaires.

Vous avez quand même parmi les gens âgés des gens qui outre l'insuffisance rénale, ont des diurétiques en plus.

M. LIARD : Le problème, c'est l'insuffisance rénale, ce n'est pas l'âge.

M. VITTECOQ : Alors, je prends le cas de figure de quelqu'un d'âgé insuffisant rénal, hypertendu, qui en plus de ça, est sous diurétique et a une diarrhée, aggrave son insuffisance rénale, il est plus à risque de faire des effets secondaires. D'ailleurs, comme il sera hypokaliémique, il aura plus de crampes et il a plutôt tendance à prendre une double dose parce qu'il a plus de crampe.

Il ne peut pas prendre les suppositoires s'il a des diarrhées, je suis d'accord.

M. DOUCET : Moi, j'aurais bien aimé qu'on ait un petit temps de réflexion sur le texte. On ne l'a pas le texte là (ou je ne l'ai pas reçu).

Evaluateur de l'Afssaps : Vous l'avez eu dans l'ordre du jour, normalement.

M. DOUCET : Je ne l'ai pas vu. Excusez-moi. Parce que là, j'ai l'impression qu'on lui redonne, d'après les débats qu'on avait eus avant, un risque important qu'on ne lui avait pas forcément reconnu puisqu'on l'avait maintenu. Donc, moi (j'étais tout à fait d'accord qu'on le maintienne parce qu'on n'avait pas trop de risque), ce dont je me souviens c'est qu'on avait dit que les doses étaient quand même minimales et que ce n'était pas comparables avec les doses utilisées dans le palu ou autre. Et au total là, si on referme au maximum, (je suis d'accord avec toi, chez le sujet âgé c'est avant tout le problème rénal ; "fonction hépatique", je ne sais pas ce que c'est qu'une "fonction hépatique" parce que ça peut être différentes choses), ça veut dire qu'il va falloir faire... on va conseiller au praticien de faire une clairance, protéinurie, TGO, TGP, phosphatase alcaline ?

M. VITTECOQ : Non, ce n'est pas ça. Globalement, on a dit qu'il n'y avait pas de quoi le retirer du marché parce que le rapport bénéfice / risque semble favorable. Et il est logique que dans le jeu du fonctionnement de l'agence, l'agence est allée vers les industriels. Si je comprends bien, c'est un des industriels, Gomenol, qui dit : « ah oui, mais nous, on voudrait marquer ça ». Je suis désolé. Si l'industriel le demande...

M. DOUCET : Il ne faut pas non plus ouvrir le parapluie en permanence.

M. LIARD : Ça induit des comportements comme ça. Il y a un certain nombre de choses qui me heurtent un petit peu. Le 4.2 là : les patients doivent être étroitement surveillés. Je ne sais pas ce que ça veut dire. Excusez-moi, je veux dire que je vais prescrire à quelqu'un...

M. BERGMANN : Tu ne sais pas ce qu'est un vieux, tu ne sais pas ce que c'est qu'une surveillance !!!

M. LIARD : Je ne sais rien. Non, les vieux j'ai à peu près compris. Etroitement surveillé dans le cadre de... On prescrit ça, en médecine, avec des patients en consultation. Ils ne sont pas hospitalisés. Donc, je recommande quoi ? Ça veut dire quoi ça « étroitement surveillé » ?

On s'ouvre le parapluie, c'est sympathique. Quand on dit (c'est complètement anecdotique après mais c'est vrai) en l'absence de bénéfice apparent, je...

M. VITTECOQ : Non, mais pour faire court, M. Liard, si on supprime « étroitement », t'es pas mécontent ?

M. LIARD : D'accord. Ils doivent être surveillés, oui. Je suis d'accord avec ça. Etroitement, c'est compliqué : je ne vais pas hospitaliser quelqu'un parce que je prescris de l'Hexaquine.

C'est pareil. Je ne sais pas ce que c'est dans cette pathologie-là qu'un bénéfice inapparent.

Evaluateur de l'Afssaps : Une diminution des crampes qui n'apparaît pas peut-être.

M. VITTECOQ : En l'absence de bénéfices symptomatiques. Voilà.

M. LIARD : On parle de bénéfice tout court. Peu importe, c'est anecdotique, je ne vais pas me battre là-dessus. Ce n'est pas très grave.

C'est pareil : il est conseillé d'assurer à intervalles réguliers, un suivi des fonctions hépatiques et rénales. Ça veut dire, je prescris deux comprimés d'Hexaquine, je fais un dosage des transaminases, de la créatinine toutes les deux semaines. On va induire des comportements dont on ne connaît pas la pertinence sur le plan stratégique. C'est coûteux. Est-ce que ça a vraiment un intérêt ? Ce qui est important, c'est quand un patient est insuffisant rénal. On vient de le voir. Il faut faire attention à la prescription et en particulier, effectivement, j'aurais plutôt tendance à regarder ce qu'est devenu son potassium à ce patient-là que de m'énerver à prescrire de la quinine. Donc, que l'on induise, ça, d'accord. Sur des patients qui sont connus (on sait quand un patient est insuffisant rénal ou pas), est-ce qu'il faut introduire vraiment une surveillance de la fonction rénale alors qu'on a une réévaluation à quatre semaines. Ça me semble excessif.

M. VITTECOQ : Donc, globalement, si on supprime l'histoire de l'insuffisance hépatique, sauf si M. Biour nous dit tout à l'heure...

M. BIOUR : Ce que je voulais dire, c'est que la quinine n'est pas connue comme hépatotoxique.

M. VITTECOQ : Raison de plus. Alors, à mon avis, on supprime l'item de l'insuffisance hépatique et la surveillance hépatique.

Par contre, moi je pense quand même qu'on a du mal à s'affranchir, à partir du moment où le laboratoire l'a demandé, de l'insuffisance rénale sévère quand même.

M. DOUCET : Sévère, oui.

M. VITTECOQ : Bon. Quand, elle est sévère à mon avis, il faut être prudent là. Et c'est ceux là pour lesquels il faut surveiller la créatinine. Les autres, est-ce qu'on peut... Sylvain, si on peut tenir compte de ça, ça colle, non ?

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, donc, je supprime l'insuffisance hépatique, je mets sévère. Je supprime la dernière phrase du paragraphe pour... Effectivement... notamment, on demande au médecin de revoir tous les trois mois, voilà.

M. LIARD : On m'a dit que c'était limité à trois mois, il faut revoir à quatre semaines. Le traitement... quand la quinine n'est pas un traitement à long terme, il est marqué : en l'absence de bénéfice après quatre semaines. Comme je n'ai pas vu qu'il y a un bénéfice sur quatre semaines ? Je revis le patient au bout de quatre semaines. Donc je le revis déjà au bout de quatre semaines et j'arrête le traitement de toute façon après trois mois.

Evaluateur de l'Afssaps : Non. Ce n'est pas ça. En l'absence de bénéfice après quatre semaines, le traitement doit être définitivement interrompu. Il n'y aura plus de traitement par la quinine s'il ne marche pas. Ça ne sert à rien. Par contre, s'il marche, effectivement, on demande à ce que le patient soit revu tous les trois mois, pour toujours évaluer.

M. LIARD : Après une durée maximale de trois mois de traitement, celui-ci doit être interrompu.

Evaluateur de l'Afssaps : Là, vous avez marqué suspendu. C'était dans les propositions initiales et on a marqué « suspendu » afin de réévaluer le rapport bénéfice / risque du traitement.

M. DETILLEUX : Oui. On passait insensiblement la discussion à la question de la durée de traitement, bien que le cas n'ait pas été ouvert.

Je ne sais pas s'il y a des données pour justifier des durées aussi longues. Moi, ce n'est pas du tout ce que j'observe chez les gens qui utilisent ces médicaments. Deux choses l'une, ou bien, il est rapidement efficace sur leur trouble. Ils peuvent vérifier en quelques jours et ils sont satisfaits. S'ils sont incités à faire une utilisation prudente des médicaments en général, ils arrêtent rapidement et ils sont amenés parfois à en reprendre, c'est une courbe récurrente, plusieurs fois par an mais sur une courte période. Moi, je n'ai jamais vu des gens qui semblent tirer un bénéfice authentique de très longue durée d'utilisation sur plusieurs mois.

Alors, je me demande s'il y a des éléments pour justifier sans réserve des durées aussi longues (moi, je n'en connais pas et ce n'est pas ce que j'observe en pratique).

M. VITTECOQ : La bonne médecine, à mon avis, ça doit être de revoir. Si j'en prescris pour des crampes, moi je n'ai pas l'expérience, je pense qu'il faut donner un mois pour voir ce que ça donne.

M. DETILLEUX : Moins que ça. Le plus souvent, c'est efficace sur une courte période. Et après, sans qu'on sache trop pourquoi, le trouble ne réapparaît pas, ne réapparaît pas tout de suite.

Evaluateur de l'Afssaps : Les données d'efficacité, généralement, c'étaient au moins un mois. Les seules études qu'on ait pu voir dans la révélation du bénéfice / risque, il y avait au moins un mois de traitement donc...

M. REVEILLAUD : Les données d'efficacité, c'est peut-être un mois mais sur le terrain, ce n'est pas ce qui se passe. Je suis tout à fait d'accord avec M. Detilleux.

En pratique, on donne ce traitement de façon séquentielle. Il n'y a jamais de problème avec ça depuis 30 ans que j'exerce. On donne trois, quatre jours, ça marche et on arrête. C'est pour ça que dans le RCP, dans la posologie, ça laisserait entendre ce qui est écrit, qu'il faudrait le donner pendant un mois et on réévalue. Ce n'est pas ce qui se passe dans la réalité. On le donne pendant deux, trois jours ; le patient est bien ; on arrête. On ne laisse pas sous-entendre qu'un traitement séquentiel comme ça de quelques jours peut parfaitement suffire.

M. VITTECOQ : Je comprends que quand on met un mois, c'est que globalement, il faut s'assurer quand même au bout d'un mois parce que toi, tu auras prescrit les choses en disant : « vous le prenez pendant huit jours, vous allez vous rendre compte. », c'est peut-être ce que fera la personne, qui d'ailleurs, au bout d'un moment va le prendre à la demande, mais le minimum, c'est quand même de s'assurer à un mois pour être sûr que si des gens n'ont pas de bénéfice au bout d'un mois, qu'ils ne les continuent pas. C'est ça qu'on attend en fait.

M. DETILLEUX : S'il n'y a pas de bénéfice au bout d'un mois, il me paraît totalement exclu qu'il puisse bénéficier de ce médicament. C'est évident.

M. LIARD : Pour les données de littérature, c'est plutôt quatre semaines.

M. VITTECOQ : C'est ça. Donc, on est obligé de se reposer sur des données qui sont factuelles. Oui ?

M. BERGMANN : Je voudrais faire une petite remarque. D'abord, c'est assez marrant, on sentait bien que ce dossier allait revenir parce qu'on avait dit : oui, la première fois, on avait redit : oui, la deuxième fois. Donc, on n'avait pas été dans la ligne du parti. Et d'ailleurs, ce qui est notable, c'est qu'entre temps, le dossier a été soumis à la transparence qui a décidé un SMR insuffisant. Donc, ce produit va être déremboursé. Son avenir commercial est menacé par ce déremboursement. Peut-être que la commission de la transparence qui, elle, vote à main levée et qui est très dirigée et qui fait "bien comme il faut", a bien dit ce qu'on voulait ce qu'on dise ; c'est-à-dire, on veut tuer l'Hexaquine.

Donc, il sera donc déremboursé. Moi, je suis tout à fait d'accord pour ces modifications apportées au RCPet ça m'a fait réfléchir à ce problème qui est celui qui va être l'occupation principale de nos successeurs : le bénéfique / risque.

Dans un excellent document que je vous ai envoyé à tous cet été et qui était mes réflexions sur les bénéfiques / risques, je vous ai montré un certain nombre d'équations imbitables sur la chose. Je me suis amusé à calculer ce qu'on appelle un coefficient d'utilité ; c'est-à-dire, le number need to harm, le nombre de sujets à traiter pour avoir un ennui, divisé par le number need to treat pour avoir une amélioration. Alors, pour Hexaquine, il y a un événement grave par an pour 400 000 traitements. Donc, ça fait un NNH à 400 000 (ce qui n'est vraiment pas beaucoup). Et puis, pour amélioration, il y a 30 % d'amélioration dans le Cochrane. Donc, ça fait un NT à 4. Ça fait un coefficient d'utilité de 400 000 divisé par 4 ; c'est-à-dire, 100 000.

Maintenant, si on regarde le Protelos. Le NNH est de 2 000. Il y a un événement grave tous les 2 000 malades traités. Et l'amélioration est de l'ordre de 4 à 5 % de prévention des fractures ; c'est-à-dire, un NNT à 20. Donc, le coefficient d'utilité du Protelos est de $2000/20 = 100$. Le coefficient d'utilité de l'Hexaquine est de 100 000, celui du Protelos est de 100. Donc, l'Hexaquine est 1 000 fois plus utile que le Protelos !

C'était juste pour vous amuser un peu.

M. VITTECOQ : Moi, je voudrais qu'on revienne à des points plus précis.

Le dernier point que je vois d'arbitrage qu'on demande à voir c'est la forme suppositoire. Moi, j'y verrai essentiellement un intérêt. C'est quand les besoins sont les plus pressants, c'est un usage hors AMM après un marathon. Ce que M. Claude nous avait dit par exemple à ce moment-là. Mais le suppositoire au moment d'un marathon n'est pas la meilleure...

Sur le fond, le suppositoire a-t-il un intérêt ou pas ?

Bon, alors, si vous ne voulez pas du suppositoire, je suis désolé, quels arguments vous trouvez pour dire que vous vous affranchissez de la forme suppositoire. En dehors du fait que le suppositoire est franco-français, d'accord, mais trouvez des arguments.

M. BERGMANN : Pour les crampes de la mâchoire, on ne peut peut-être pas l'avaler !

M. VITTECOQ : Ce n'est pas sur l'efficacité que vous allez trouver des arguments pour la forme suppositoire. D'accord ?

S'il y a des arguments, Sylvain, en termes de pharmacovigilance, la forme suppositoire pose un problème.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, aucun argument. C'était juste une question de plus fort dosage, en fait, que les comprimés. C'est juste pour ça. Voilà.

Mais il faut faire attention parce que, M. Vittecoq, vous avez parlé de la crampe lors d'un marathon. Ce n'est plus l'indication qui est celle d'Hexaquine. Maintenant, c'est crampe idiopathique nocturne. On a éliminé la crampe du sportif. On a éliminé la crampe de la femme enceinte de l'indication qui était autrefois celle d'Hexaquine.

M. GARDETTE : Sylvain, est-ce qu'on a une idée des cinétiques comparées du suppo et des formes comprimées ?

Evaluateur de l'Afssaps : Pas du tout.

M. VITTECOQ : Je pense que si on veut supprimer la forme suppositoire, il nous faut des arguments.

Si vous n'en trouvez pas, je suis désolé. Il n'y a pas de raison de...

Elle est utilisée beaucoup, en pratique, la forme suppositoire ?

Evaluateur de l'Afssaps : Non, c'est la forme comprimé qui est la plus utilisée.

M. DETILLEUX : Je reviens un instant sur le problème de la durée d'administration. J'ai relu soigneusement les différentes colonnes. Quand on lit cela, on voit que le bon usage du médicament c'est de le prescrire pour un premier mois ; s'interroger sur la poursuite et de toute façon, suspendre à trois mois. C'est ça que je lis.

Or, il serait bien plus intelligent et conforme aux intérêts des patients d'inciter à essayer des utilisations courtes. Ceci est le plus souvent efficace. Ceci ne figure nulle part dans ce qu'on nous propose. Donc, ça incite à une utilisation non optimale de ce médicament qui rend de grands services. Il n'y a pas de raison de le prendre aussi longtemps dans la grande majorité des cas.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'une façon de s'en sortir ne serait pas de dire que le bénéfice clinique, s'il en est un, doit s'observer dans les jours qui suivent le début du traitement ?

D'ailleurs, finalement, c'est comme ça que ça se passe ; c'est-à-dire, les gens s'ils ont un bénéfice c'est tout de suite, enfin, a priori. Donc, si on marque que le bénéfice, je ne sais pas comment le formuler mais, n'est pas apparent dans les jours qui suivent le début du traitement ; en tout cas, un mois, vraiment, on arrête et dans les formes ambiguës...

M. BOUR : Juste pour revenir sur la forme suppositoire. Pour revendiquer l'effet d'un principe actif, il faut être sûr que ce principe actif soit résorbé. Donc là, on ne sait pas s'il est résorbé. Il faut demander à l'industrie les données concernant la résorption par voie rectale du produit.

M. VITTECOQ : D'accord. Voilà. Oui mais ça veut dire qu'on lui demande. Mais alors dans l'attente...

M. CLAUDE : Si on tend, et je crois que c'est bien, à préconiser ou encourager des traitements courts, est-ce qu'il n'y a pas quelque chose à dire pour entre guillemets des rechutes et des possibilités de réadministration ?

M. VITTECOQ : C'est plus un traité de médecine, à mon avis, qui doit faire ça. On ne va pas le faire dans le RCP.

Donc moyennant ces modifications, c'est-à-dire ce qu'on a dit sur l'insuffisance rénale, hépatique, la surveillance, la demande qu'on fait pour la forme suppositoire, le fait de marquer que le bénéfice apparaît dans les jours qui suivent le début du traitement, vous êtes d'accord avec la modification du RCP ?

Qui est contre ?

Qui s'abstient ?

Bien. Merci beaucoup.

AVIS

Evaluateur de l'Afssaps : Excusez-moi. Juste, est-ce que je supprime donc le deuxième paragraphe sur le traitement qui n'est pas un traitement chronique et la durée maximale de trois mois ?

En l'occurrence, on ne parle plus de réévaluer le bénéfice / risque régulièrement. Mais on n'a pas mis non plus... on met cette durée de traitement d'un mois ? Le nombre de jours, on ne sait pas. On dit juste que le bénéfice pourrait être atteint...

M. VITTECOQ : A mon avis, on pourrait supprimer le dernier paragraphe. Mais avant de mettre « en l'absence de bénéfice apparent », je crois que je mettrais « le bénéfice clinique doit s'observer dans les jours qui suivent le début du traitement ». Et en l'absence de bénéfice apparent après quatre semaines, ce n'est pas la peine de continuer.

On assainit plus les choses là.

Une boîte, c'est combien de temps de traitement ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est neuf comprimés. Donc, ce n'est pas grand-chose.

M. VITTECOQ : Bien, donc ça va. Ça veut dire qu'une boîte correspond... Finalement d'ailleurs dans votre expérience, on fait une boîte. Et si jamais les gens sont contents, ils en demandent une deuxième. Sinon, il n'y a pas d'autres.

Bien, merci à tous. Donc, M. Demolis, retour du CHMP.

▪ **Retour d'informations des dossiers examinés lors de réunion du CHMP**

M. DEMOLIS : Bonjour.

Alors, retour du CHMP. Je vais vous commenter les décisions qui ont été prises au CHMP il y a trois semaines et je mettrai un peu plus l'accent sur deux dossiers. Un sur Revlimid pour lequel j'aimerais discuter avec vous la façon dont nous communiquerons en France après qu'une communication a été décidée à l'Europe, et je vous expliquerai le contexte. Et puis, un deuxième point sur le suppositoire de terpène pour vous expliquer où nous en sommes et comment tout va se dérouler. A part ça, je vais plutôt vous faire des points d'informations sur les différentes décisions prises lors du dernier CHMP. Je vais essayer d'aller assez vite pour gagner du temps sur les deux points qui sont les plus intéressants à mon avis.

Donc, le CHMP a donné une opinion positive à DIFICLIR (qui s'appelait autrefois Difficin, c'est épouvantable parce que les médicaments changent de nom au cours des procédures on ne sait plus de quoi on parle). Donc, c'est un antibiotique indiqué dans le traitement de *Clostridium difficile* et c'est de la fidaxomicine.

Alors, il y a eu une discussion de dernier moment entre l'ensemble de l'Europe et les anglais d'autre part... Mais les anglais, ils ont la *chairperson* qui s'occupe du groupe des anti-infectieux. Elle avait considéré que son avis devait être l'avis qui prévalait quoi qu'aient dit tous les autres membres du groupe.

La discussion, c'était : est-ce qu'on installe dans le RCP en 5.1 une mention de la moindre fréquence des rechutes avec ce médicament-là. Le laboratoire aurait bien voulu que ce soit dans l'indication, le CHMP n'a pas voulu mais considérait que c'était tout de même intéressant de le faire figurer dans le RCP en 5.1. Les anglais ne voulaient pas. Il y a eu une petite bataille et finalement, les anglais ont craqué, ce dont la délégation française était tout à fait satisfaite.

Les autres dossiers, ça va être assez vite.

On a EDARBI qui est de l'azilsartan medoxomil, qui est un sartan, donc hypertenseur qui a reçu une opinion positive du CHMP, il y a rien de très original dans ce dossier.

On a KOMBOGLIZE qui a été accepté dans le traitement du diabète. Donc, l'indication exacte c'est en addition au régime, à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez des patients âgés d'au moins 18 ans avec un diabète de type deux, contrôlé avec une dose maximale de Metformine ou déjà traités avec une combinaison de saxagliptine et de metformine sous forme de tablettes séparées ; c'est-à-dire que c'est une combinaison de saxagliptine et de metformine qui est proposée pour la substitution et l'addition. Donc, le CHMP aussi a donné une opinion positive.

Les doses ?

Alors, comme je ne connais pas par cœur.

M. DOUCET : C'est que la saxa c'est une fois par jour et le metformine c'est deux ou trois fois par jour.

M. DEMOLIS : Oui. C'est bien le problème, c'est que du coup, on est obligé de donner la metformine, enfin, on est obligé de donner la saxa deux fois par jour, puisqu'on donne des trucs en combinaison et qu'il y avait toute une discussion autour de la bioéquivalence. Alors, vous vous retrouvez avec une bioéquivalence de quelque chose qui est donnée deux fois par rapport à la bioéquivalence de quelque chose qui est donné une fois donc, évidemment le C^{\max} ne va pas être le même. On a considéré que c'était l'aire sous la courbe qui était importante. Et dans la mesure où ça rentrait dans les clous et dans la mesure où en termes de pharmacodynamie, on obtenait des résultats qui étaient strictement semblables, on a considéré que c'était acceptable.

M. DOUCET : Donc, il y a 2 g de metformine ?

M. DEMOLIS : Oui. Je vérifie pour être sûr de ne pas dire des bêtises.

M. VITTECOQ : Ça a un intérêt très limité ce genre de chose, plus que limité.

M. DEMOLIS : Je suis d'accord.

M. DOUCET : Plus que limité.

M. DEMOLIS : Alors, on a le RASITRIO qui est une association fixe à base d'aliskiren, amlodipine, hydrochlorothiazide. Il n'a pas posé de problème particulier non plus. Là on est dans les associations fixes dans le domaine de l'hypertension artérielle.

Un petit point sur une discussion autour de Rilpivirine et de spécialités qui contenaient de la Rilpivirine en association multiple. Ça a été discuté et là, on se retrouve avec le problème qui a été soulevé par la délégation française et je pense que M. Vittecoq en sait long sur ce sujet. Ce genre de médicament contenant de la Rilpivirine, quelle est encore la place actuelle dans l'arsenal thérapeutique sachant que depuis, on a d'autres médicaments qui font mieux notamment en matière de protection contre les résistances ? Est-ce qu'il y a toujours une place et si cette place est moindre, comment l'exprimer dans un RCP ?

Alors, le consensus était de garder ces médicaments sur le marché et de ne pas en faire des tonnes sur l'efficacité. On s'est rallié à la position générale qui consistait à mettre en 4.4 un warning sur les patients avec une charge virale qui était haute.

Voilà.

M. VITTECOQ : Je n'ai pas des commentaires particuliers à faire... Si ce n'est qu'en France, j'ai envie de dire que la situation est assez privilégiée compte tenu qu'il y a un groupe d'experts qui fait des recommandations et que d'ailleurs, on voit que les recommandations sont très suivies. Donc, sa place, elle sera ce qu'elle est.

M. DEMOLIS : Si vous permettez, je vais passer peut-être quelques dossiers pour parler juste de celui qui est un peu intéressant, ils sont tous intéressants, qui va plus être considéré comme de l'actualité un peu brûlante. C'est Soliris pour lequel nous sommes rapporteur qui est l'eculizumab. Nous sommes corapporteurs, les espagnols sont rapporteurs. Ils sont venus dans les syndromes hémolytiques et urémiques atypiques avec des essais qui ont été faits avec une dose dont on peut considérer qu'elle était peut-être un peu en excès parce que c'était exactement la même dose qui avait été utilisée dans l'indication approuvée jusque-là dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Toujours est-il qu'il y a une évidence d'activité extrêmement marquée et d'efficacité dans ces syndromes hémolytiques et urémiques atypiques et qu'une opinion positive a été donnée.

Alors, nous sommes, en tant que corapporteur, restés un petit peu perplexes sur la dose. Ceci dit, ce n'est pas forcément une question extrêmement embarrassante parce que le mécanisme d'action de ce médicament qui interfère avec la casquette du complément fait que si vous en donnez en excès, il est simplement éliminé sans avoir l'occasion de faire quoi que ce soit. Voilà. C'est une question d'argent. Je ne suis pas absolument certain que sous prétexte qu'il y en aura un petit peu moins dans les seringues ça coûtera significativement moins cher. Je ne sais pas très bien comment on peut proposer un essai qui va comparer deux doses maintenant qu'on a expliqué que la forte dose était efficace, prendre le risque de tester une dose qui serait moins efficace dans une pathologie aussi grave. C'est un peu difficile. Donc, on était un petit peu coincé avec ça. On leur a demandé de vérifier chez certains patients, chez qui il y avait des interruptions de doses, quelle était l'efficacité. C'est pour avoir des indices en prospectif sur l'efficacité d'une plus faible dose. Mais enfin de compte, il y a une opinion positive.

M. VITTECOQ : C'est un médicament qui est utilisé par des équipes hyperspécialisées. L'indication est extrêmement limitée et c'est avec le recul du temps que petit à petit, les choses vont s'affiner. C'est un défi que de dire quelle est la posologie à l'heure actuelle.

M. DEMOLIS : Oui. Et puis surtout de monter des essais qui permettraient de le dire.

Alors, Multaq c'est un feuilleton avant de passer à Revlimid et au suppositoire de terpènes. Multaq c'est un long feuilleton, c'est la dronédarone.

Vous vous souvenez que la dronédarone avait reçu une indication il y a de ça des années. Il y avait une discussion pour savoir si cette espèce d'amiodarone qui ne comportait pas d'iode devait être placée derrière l'amiodarone ou devant l'amiodarone en termes d'indication.

Lorsqu'il y avait la demande initiale d'AMM, on avait des essais qui montraient une efficacité mais une efficacité qui était probablement moindre que celle de l'amiodarone et on suspectait à l'époque que les effets indésirables qui étaient liés à la présence d'iode ne seraient probablement pas vus avec la dronédarone. Donc, les problèmes thyroïdiens, les problèmes de dépôts cornéens et toutes ces choses-là. Donc, on se disait, ça peut être une espèce d'amiodarone un peu moins efficace probablement bien qu'on n'ait pas eu de comparaison directe extrêmement convaincante et un peu mieux tolérée.

La délégation française était d'avis qu'on devait la donner en dernière ligne parce qu'elle était moins efficace. L'ensemble du CHMP a considéré que dans ce genre de pathologie chronique, autant essayer quelque chose qui est un peu moins efficace mais mieux toléré ; et de passer à celui qui est moins bien toléré si jamais celui qui est bien toléré se révèle inefficace. Ça vaut ce que ça vaut comme raisonnement, nous n'étions pas tout à fait d'accord, mais en tout cas c'est l'indication qui a été retenue.

Et puis là patatras ! Vous avez suivi, quand on passe de la fibrillation auriculaire et quand on traite des patients qui sont en rythme sinusal pour les maintenir en rythme sinusal alors qu'ils souffraient d'une fibrillation auriculaire épisodique, on avait des résultats qui étaient des résultats corrects. On a eu des résultats d'un essai qui a été mené chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire permanente. Dans cet essai, notamment chez des patients qui avaient des dysfonctions systoliques du ventricule gauche, les résultats étaient loin d'être brillants avec même un trend vers une surmortalité probablement à cause d'un effet inotrope négatif et puis un certain nombre de choses qu'on ne s'expliquait pas très bien avec des interactions sur le risque thromboembolique. Toujours est-il que ça fait réfléchir et qu'on se dit : il faut être absolument certain que le patient est en rythme sinusal avant de lui donner ce médicament parce que sinon, on fait pire que de ne rien lui donner. Il faut peut-être réfléchir à la place de ce médicament. Est-ce qu'il y a encore une indication ?

Un SAG s'était réuni, un comité de cardiologues s'était réuni tout début septembre ou toute fin août. Et puis, il y avait eu un comité, un CHMP exceptionnel le 2 septembre pour savoir si on gardait ce médicament. Le SAG était assez positif. Il disait qu'il y a tout de même des patients chez qui on voudrait bien donner de l'amiodarone mais on ne peut plus parce qu'il y a eu un problème de toxicité et ce serait bien d'avoir la dronedarone pour ces patients-là sachant qu'il est hors de question de les donner pour des fibrillations auriculaires permanentes.

La description de la population qui aurait pu être avec un besoin de dronedarone était la suivante par le SAG. Imaginons une jeune patiente ou un jeune patient avec un cœur qui est à peu près normal sauf qu'il fait des passages de temps en temps mal tolérés en fibrillation auriculaire parce que c'est symptomatique. On sait très bien que si on met quelqu'un de 35 ans sous amiodarone, tôt ou tard, on va être obligé de renoncer à l'amiodarone parce qu'au long cours, ça va mal se passer. Donc, on serait content d'avoir de la dronedarone pour ce genre de patients.

Il y a un certain nombre de gens dans le CHMP dont M. Lechat et moi-même qui disions : c'était peut-être pas forcément ça qu'on a envie de décrire, ce qu'on a peut-être envie de décrire pour notre part - excusez-moi - c'est de la discussion cardiologique un peu spécialisée-c'est par exemple des patients qu'on connaît, qui ont des cardiopathies restrictives avec des dysfonctions diastoliques, qui ont un cœur qui marche à la limite trop bien du point de vue de la fonction systolique mais qui, quand ils passent en fibrillation auriculaire, le supportent très mal. Ça peut se terminer aux urgences et en soins intensifs. Et pour ces patients-là, on est bien content d'avoir un médicament qui permet de maintenir le rythme sinusal et prévenir les rechutes, si ça ne peut pas être l'amiodarone, pourquoi pas la dronedarone ? En tout cas, il y avait des gens qui pensaient qu'en dernière ligne, on peut donner quelque chose et finalement, le CHMP a suivi cette option en disant qu'on rectifie le RCP et on est parti sur une indication qui était sur proposition du rapporteur et qui a été suivie.

Multaq est indiqué pour la maintenance du rythme sinusal après cardioversion efficace chez un adulte cliniquement stable avec fibrillation auriculaire paroxystique ou permanente. Etant donné les problèmes de sécurité (voir sections 4.3 et 4.4), Multaq doit être uniquement prescrit lorsque les alternatives thérapeutiques ont été considérées.

On n'a pas obtenu plus dur. On aurait bien voulu avoir un petit peu plus dur, mais on n'a pas été suivi. Ceci dit, ça va être utilisé par des gens hautement spécialisés. Je pense qu'en France, on va essayer de contrôler les conditions de prescription et de délivrance pour que ce médicament soit uniquement au moins en prescription initiale et peut-être en renouvellement entre les mains des cardiologues.

M. THERY : Une ambiguïté qui risque de ne pas être comprise en France, c'est le terme de fibrillation auriculaire permanente.

S'il y a permanente, il y a persistante, c'est assez compliqué. Je crois qu'il faut laisser chez des malades en rythme sinusal sans insuffisance cardiaque, bien sûr, et ayant une fibrillation auriculaire paroxystique. Si on introduit le terme de permanente, ça va être... on ne va plus comprendre.

M. DEMOLIS : C'est paroxystique ou persistante. Là, on n'a aucune marge de manœuvre... On ne va pas pouvoir changer ces mots-là.

M. THERY : Il faut que les gens comprennent que c'est chez des malades en rythme sinusal sans insuffisance cardiaque pour lesquels il y a éventuellement une indication pour empêcher que la fibrillation auriculaire ne réapparaisse. Donc, ça peut être la fibrillation auriculaire paroxystique. On peut le mettre. Mais si on introduit le terme de fibrillation auriculaire permanente et persistante, je crois que ça risque d'être mal compris.

M. GARDETTE : Le fait qu'on ne puisse le prescrire que chez des gens pour lesquels la cardioversion a été un succès élimine les permanentes.

M. DEMOLIS : Oui. Les premiers mots de l'indication c'est chez des gens en rythme sinusal après une cardioversion efficace. Mais je pense qu'il faudra qu'on communique autour de cette AMM le moment venu parce qu'effectivement, ce n'est pas exactement le RCP qu'on aurait voulu. Puis, je crois qu'il vaudra surtout border les conditions de prescription. On vous demandera votre avis au moment voulu.

Alors, j'en arrive au dossier Revlimid.

M. GARDETTE : Juste un petit complément. La HAS a attribué un SMR insuffisant à Multaq. Donc, ce produit risque d'être déremboursé très rapidement s'il n'est sur la prochaine liste.

M. THERY : C'est-à-dire qu'on savait depuis ANDROMEDA quand il y a une insuffisance cardiaque, ça l'aggrave. Là, c'est chez les malades qui n'ont aucun signe d'insuffisance cardiaque. Mais quand on a une fibrillation auriculaire, on a assez souvent par ailleurs une autre maladie cardiaque.

M. VITTECOQ : Voilà. C'est une situation qui est assez kafkaïenne parce que l'information que nous dit M. Gardette (non remboursé) et s'il faut qu'on le réserve à des spécialistes...

C'est clair qu'il est mort. Cet exemple montre que dans le jeu de ces navettes entre la France, l'Europe et tous, s'est ajouté un grand complexe.

M. DEMOLIS : Je pense qu'il y aura des pays où MULTAQ va être pris en charge mais réservé à des indications extrêmement restreintes. Ce qui me paraît cohérent.

Alors, M. Gardette voudrait que je vous parle des terpènes tout de suite.

Suppositoires au terpène, vous vous souvenez qu'à notre demande, un arbitrage a été déclenché vu par le CHMP le mois dernier qui, bonne nouvelle, nous a donné raison malgré l'opposition d'un certain nombre de délégations dans les Pays-Bas. Donc, ça y est.

Plus chez les enfants de moins de 30 mois et/ou avec des antécédents d'épilepsie. Ça veut dire quoi ? Ça veut dire que pour l'instant, c'est une décision du CHMP. La Commission européenne rendra ses décisions très probablement vers la fin du mois de novembre. En attendant, il faut qu'on prépare un calendrier d'actions. Il y a un certain nombre de spécialités à base de terpène qui sont uniquement pour l'enfant de moins de 30 mois. Pour celles-là, il va falloir purement et simplement faire sauter l'AMM. Mais on ne va pas le faire dès maintenant. On va le faire quand la décision de la Commission européenne prendra effet. Mais en attendant, il faut déjà avoir les laboratoires à organiser ; les retraits d'AMM et les rappels.

Par ailleurs, il y a un certain nombre de spécialités qui peuvent être commercialisées avec des indications qui incluent les enfants de moins de 30 mois. Dans ce cas-là, il va falloir introduire des rectifications d'informations. Donc, il y a tout un calendrier qui a été décidé ici au niveau...

Donc, réévaluation du bénéfice / risque du suppositoire à base de terpène chez le nourrisson et l'enfant. Le CHMP a donc donné son avis que voici (qui donc est exactement l'avis que nous ayons envie de voir).

Alors, lettre d'informations aux professionnels de santé, 28 octobre 2011, on pense que la commission donnera son avis fin novembre. Je vous dis on pense parce qu'on est jamais totalement sûr. La date d'effet de la contre-indication chez les enfants de moins de 30 mois, ce sera le 15 décembre 2011. Donc, il faut qu'on se prépare d'ici là. Donc, on a ces spécialités qui vont être en retrait parce que cela ne concerne que cette indication qui est qu'un remède est supprimée.

La suivante, on a 15 spécialités qui ont fait l'objet de modification d'AMM (15 spécialités, c'est merveilleux). Et donc, est-ce qu'on inscrit ces substances sur la liste des substances vénéneuses (dès lors qu'il y a une indication chez l'enfant de plus de 30 mois et chez l'adulte) ?

M. GARDETTE : C'est une question que la direction générale a souhaité qu'on vous pose de manière à voir quel était le positionnement des suppositoires terpènes en dehors des contre-indications que le CHMP vient de proposer. Il est bien évident que si on s'intéresse aux suppositoires et s'il y a une demande de relistage pour le suppositoire, les autres produits et les autres formes de produits et les autres galéniques de produits provenant des terpènes devront peut-être également passer à la moulinette de la réévaluation bénéfice / risque.

Donc, la question qui vous est posée, c'est d'abord, est-ce qu'on doit prendre en compte les éléments sur le listage des suppositoires contenant des terpènes pour les enfants au-delà de 30 mois et l'adulte et deuxième question : est-ce qu'on doit revoir également les conditions de prescription et de délivrance des autres formes galéniques de produits contenant des terpènes.

M. VITTECOQ : Donc, finalement, la France a fait émerger cette problématique chez les enfants. On a remonté à l'Europe, on a été suivi par les autres pays. Donc, il est assez logique, enfin, moi, je trouve personnellement, qu'il est assez logique de se dire que si ce risque est avéré et reconnu par nos amis

européens, ça a du sens de dire qu'il faut relister. A mon avis, la problématique ne touche que les suppositoires, en l'état actuel. Ou alors il faudrait qu'on remette en question les terpènes de façon générale. Mais comme on n'a travaillé que sur les suppositoires, à mon avis, la cohérence est de ne rester que sur les suppositoires.

M. LIARD : C'est vrai qu'il y a beaucoup de ces médicaments-là qui sont en automédication. La différence essentielle qui existe, sur ce plan-là entre l'automédication et la prescription, c'est que les médecins ont une information a priori du risque alors que la plupart du temps les patients ne l'ont que dans la notice, c'est-à-dire a posteriori, une fois qu'ils l'ont acheté. En dehors de ça, le fait de le prendre que ce soit via l'automédication ou via une prescription, ça ne modifie pas la dangerosité potentielle de la substance. Donc, ce n'est pas forcément d'une grande cohérence sur ce plan. Mais, on ne se battra pas bec et ongles contre le listage ou le non listage. Je m'interroge (alors là, ça dépasse complètement mes compétences) sur l'aspect réglementaire des choses. A ma connaissance, ce sont les substances qui doivent être listées. Il y a un paragraphe qui est un peu plus ambiguë dans le Code de la santé publique qui dit qu'on peut lister des médicaments en fonction de leur dangerosité mais je ne suis pas sûr qu'on puisse lister des formes galéniques.

M. VITTECOQ : Oui, c'est ça, en fonction de la voie d'administration. On peut lister des substances et des doses, mais la voie d'administration...

M. BIOUS : Ça fait 25 ans que la pharmacovigilance française se bat pour faire retirer ces produits et les faire contre indiquer chez l'enfant. Je crois qu'il faut passer à l'acte. Vous avez vu, même le Glifan qui a duré longtemps, il a fini par être eu mais par des autorités extérieures à la France, à savoir les hollandais. Donc, ça fait 25 ans qu'on a ce problème en main, je ne comprends pas que ça persiste.

M. ARMENGAUD : Sur cette demande, parce que, bien que ces médicaments soient traditionnellement utilisés, si vous voyez ce que je veux dire, ils n'ont pas de valeur thérapeutique. Je contesterais ce que tu disais sur l'automédication puisque, pour moi, il n'y a pas toujours pas d'automédication chez l'enfant. Il y a de la prescription parentale déléguée. Je vous rappelle que d'ailleurs, la forme suppositoire, c'est justement pour que l'enfant ne le refuse pas. Souvent, les parents donnent un suppositoire car l'enfant refuse de boire un sirop ou quelque chose comme ça. Donc, un la forme suppositoire, on ne sait jamais ce qui est absorbé, deux c'est un médicament qui est potentiellement dangereux parce qu'il y a une neurotoxicité chez le petit. Est-ce que ça s'arrête pile à 30 mois, ça je n'en sais rien. De toute façon, l'efficacité, elle est très faible. Donc ça fait 25 ans qu'il y en a qui joue la montre.

M. GIROUX : Les terpènes ne sont pas directement administrés mais ils le sont toujours à partir de plantes, d'extrait de plantes qui contiennent des terpènes. Y-aura-t-il une dose maximale administrée, ou d'emblée, le premier milligramme est déjà toxique ? Y-a-t'il une dose maximale qui sera tolérée, et au-delà, comme dans tous les produits, ou la toxicité est-elle immédiate ?

M. VITTECOQ : Donc, on ne rouvre pas le débat des terpènes, on règle les problèmes les uns après les autres. Donc la question au jour d'aujourd'hui qui est posée, c'est que compte tenu que le CHMP nous a suivi, donc, est-ce que vous considérez qu'il est logique de lister les suppositoires ?

Est-ce qu'il y a des gens qui sont contre ? Est-ce qu'ils y a des gens qui s'abstiennent ?

M. GIROUX : On ne comprend pas très bien qu'on liste un produit qui s'avère inefficace et dangereux. Ça me paraît pourtant clair, et ça fait 15 ans que je le dis dans cette commission. Et d'autre part, mon collègue Alexandre avait déjà parlé des terpènes il y a près de 20 ans et on en est toujours au même point. C'est quand même tout à fait étonnant.

Lister un produit qui est inefficace, on ne voit vraiment pas l'intérêt. Et en plus, dangereux

M. ARMENGAUD : Le listage fait sous-tendre une efficacité quelconque, quelque part, c'est ça le problème

M. VITTECOQ : Ecoutez, dans cette commission, on règle les problèmes les uns après les autres. On a eu un débat sur les terpènes, ça fait longtemps déjà. Ça fait longtemps que c'est récurrent. On a réussi à convaincre les collègues européens, je ne suis pas sûr que ce n'était pas aussi simple que cela, je trouve que déjà, ce n'est pas mal, mais si vous voulez qu'on remette sur le tapis les terpènes en général, d'ailleurs, c'est la question qui est posée éventuellement après... Moi, je trouve que dans un premier temps, c'est déjà important d'acter ça. Donc, s'il y a un consensus, est-ce qu'il y a des gens qui sont contre cette proposition ?

M DOUCET : Quelle est l'alternative ?

M. VITTECOQ : Non, non, Répondez à ma question...

M DOUCET : Mais quelle est l'alternative à cette proposition ?

M. VITTECOQ : Ne rien changer, ne pas lister, ça reste tel qu'à l'état actuel, c'est-à-dire que ce n'est pas listé. Si tu le listes, ça veut dire déjà qu'il faut une prescription pour accéder aux suppositoires. Après, si vous voulez aller vers un retrait d'AMM, c'est une autre question mais ce n'est pas ce qui a été fait la fois d'avant. Après, c'est de façon générale. Deuxième question : est-ce qu'il faut lister les terpènes de façon générale ?

Mme GAYOT : On liste un principe actif, on ne liste pas, vous l'avez dit, une forme galénique. On liste un principe actif en fonction de la voie d'administration pour des doses données.

M. VITTECOQ : Moi, je vous soumetts une question de la direction générale, donc j'imagine qu'elle a réfléchi sur la possibilité de lister une forme galénique particulière.

Mme ANDRIEU : Je confirme l'avis de Mme Gayot. Effectivement, sur une liste, on va mettre une substance active et on ne va pas mettre une forme pharmaceutique. On va mettre une substance active avec une dose. La voie d'administration mais pas la forme.

M. VITTECOQ : La question, à ce moment-là, s'il faut relister, c'est relister tous les terpènes, c'est tout. Tous les terpènes. On vient de me dire que la forme galénique, on ne peut pas jouer dessus. Si on liste, c'est le principe actif, donc, c'est toutes les formes de terpène.

C'est ou noir ou blanc, à la limite, c'est relister toutes les formes de terpène.

Il n'y avait pas la question après, David ? Non ?

J'entends de ce que vous me dites là qu'à la limite, ce n'est pas les suppositoires qu'il faut relister, s'il faut relister quelque chose, c'est tous les terpènes, toutes les voies.

M. DETILLEUX : Ce qu'on nous propose, c'est un mauvais usage d'un outil qui est le relistage. Ce qui est proposé. La question qui est enfin posée, cette décision, elle concerne toutes les familles des médicaments. C'est évident, on ne va pas s'arrêter aux suppositoires. Est-ce qu'on n'est pas totalement bien informé aujourd'hui pour prendre cette décision ? Ou est-ce qu'il faut en rediscuter, je ne sais pas. En tout cas, la proposition qui est faite de s'arrêter aux suppositoires, ce n'est pas cohérent. Ce n'est pas un bon usage de l'outil qui est proposé. Et, ça, c'est difficile à admettre.

M. VITTECOQ : Donc, moi, je propose à ce moment-là, puisque tu nous as dit M. Demolis, que dans le calendrier ça allait revenir après la commission, c'est-à-dire dans un mois, je ne suis pas sûr que ce soit obligatoire de faire ça tout de suite. Le mieux, c'est qu'on remette ça sur la table d'une façon globale. Mais j'ai un peu envie de faire comme on fait au CHMP quand les dossiers sont difficiles, c'est de faire un vote de tendance. C'est-à-dire que si la question vous est posée de relister tous les terpènes, toutes les formes de terpène. Votre avis ? J'ai l'impression plutôt favorable quand même.

M. DETILLEUX : Reformule la question

M. VITTECOQ : A l'heure actuelle, toute forme de terpènes n'est pas listée. La question, c'est : êtes-vous favorable à lister toutes les formes de terpène ?

M. DETILLEUX : Qu'est-ce que le listage va apporter ? Si ces médicaments ne sont pas efficaces et non dénués de risques, pourquoi mettre en œuvre l'outil du listage et non pas l'outil du retrait. Je ne pose que la question, pas la réponse.

M. VITTECOQ : Si vous jouez sur les conditions de prescription et délivrance, vous êtes sur du national. Et c'est ça qu'il faut comprendre. C'est-à-dire, je comprends mais on est dans des changements de culture aussi. Au jour d'aujourd'hui, on ne peut pas, dans cette commission, raisonner strictement en national puisqu'à partir du moment où on a remonté ça au niveau européen, les européens ne vont absolument pas comprendre, pourquoi, tout d'un coup, alors que ça n'a pas été simple, si j'ai bien compris, de faire passer cette prudence chez les enfants, de dire tout d'un coup que c'est chez tout le monde que c'est compliqué.

M. DIQUET : Donc, si on faisait un vote de tendance, on le ferait à main levée ?

M. VITTECOQ : Si on fait un vote de tendance, on peut faire un vote de tendance à main levée. Est-ce que vous serez contre. On va faire en sens inverse. Est-ce que seriez pour ne lister aucun des terpènes ? Enfin, pour ne pas lister les terpènes ? Mais je ne sais pas. Par contre, là, M. Demolis, tu peux répondre, moi, je ne suis qu'expert et pas agence. Mais dans le concert européen, ça veut dire que si on relistait tous les terpènes, est-ce qu'on est obligé de remonter à l'Europe ? Non ?

M. DEMOLIS : Non, le listage, c'est une décision nationale, on fait absolument ce qu'on veut avec nos listes. Dès l'instant où on communique sur un éventuel danger ou sur une intention de suspendre, là, la machine infernale se déclenche.

M. RICHE : Oui, c'est tout à fait ce que tu viens de dire. C'est-à-dire qu'on utilise des armes annexes, quand on a un problème de sécurité dans un pays qui n'est pas reconnu par le reste de l'Europe. Je crois que là, c'est un véritable problème qui se pose à l'Europe, et ça pose, je le redis, le problème de la subsidiarité quand on a un problème de sécurité et que l'Europe ne l'entend pas. Il faut combiner la possibilité parce que, de suspendre, non pas d'empêcher une suspension quand elle est européenne, mais quand la décision de suspension est européenne, elle devrait s'appliquer à tous les pays. Mais si un pays considère qu'un produit est dangereux sur son territoire pour tout un tas de raisons : mésusage, caractéristique de population, méconnaissance des acteurs... On devrait avoir la possibilité de suspendre. Autrement, on est obligé de jouer. On a joué ce matin en espérant que la HAS allait mettre un système, et donc aboutir à un déremboursement. On utilise l'argent pour essayer d'éviter des problèmes de sécurité. Et là, on est en train effectivement d'utiliser un système de listage pour un produit qui n'a aucun intérêt.

Moi je suis pour le listage pour un problème de sécurité mais on est à côté de la plaque. La véritable option, c'est de retirer ce produit. Alors, c'est ce que vous dites, on ne sera peut-être pas suivi par l'Europe et alors on est obligé de construire des espèces de paravent qui sont ridicules.

M. VITTECOQ : Ca a été discuté aux assises. Mais avoir envie de faire idéal. Je crois que si on est tous là, c'est parce qu'on est militants. On essaie de faire du mieux qu'on peut avec les outils qu'on a. Je le dis devant la caméra. Je sens en tout cas, et vous l'avez exprimé que vous êtes pour un relistage de tous les terpènes mais ce que je vous demande au moins, c'est de m'aider à répondre à la question posée, qui m'était posée par la direction générale. C'est par rapport, tout bêtement déjà, aux suppositoires. Est-ce que dans un premier temps, on peut faire ça quand même ?

Donc, vous êtes, est-ce qu'il y a des gens qui sont contre, sur le court terme, demain, pas demain mais, sur le court terme. Est-ce qu'il y a des gens qui sont contre le fait qu'on reliste le suppositoire ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ? Non mais moi, je vous demande de voter, c'est la question qu'on me pose, je ne suis pas spécialiste du réglementaire. Alors, il y a un arrêté ministériel. M Lièvre, M. Liard, Mme Gayot, M. Detilleux, M. Warnet, M. Jacquot, Mme Andrieu et M. Claude.

Evaluateur de l'Afssaps : Excusez-moi, pour être bien clair, je vais refaire le compte les personnes qui s'abstiennent sont Mme Andrieu, M. Detilleux, Mme Gayot, M. Liard, M. Lièvre, M. Warnet, et M. Claude. Est-ce que j'ai oublié quelqu'un ?

M. VITTECOQ : J'imagine que s'ils s'abstiennent, c'est probablement pour des raisons d'ordre réglementaire, essentiellement bien entendu. Ok, merci beaucoup.

Evaluateur de l'Afssaps : J'ajoute M. Jacquot. Donc pour aller jusqu'au bout des choses, les autres personnes sont pour l'inscription sur la liste des substances vénéneuses des suppositoires à base de terpène.

M. BOUR : Est-ce qu'on peut proposer les extensions aux autres formes ?

M. VITTECOQ : Tout à l'heure, je vous ai demandé un vote de tendance. C'est une extension aux autres formes, bien entendu. Donc, on va faire monter ça à la direction générale, et puis on va voir. Voilà, allez, on passe au point suivant

M. LIEVRE : Je vais peut-être souligner quelque chose. En-dehors des formes médicamenteuses strictement parlée, des terpènes, on en a à disposition partout sous forme d'huiles essentielles, d'essence de ceci, de cela, et ça peut se retrouver complètement en usage familial. Et là, on n'a plus aucune régulation possible. Et même chez les enfants de moins de 30 mois. Donc, moi, je ne suis pas sûr que lister apporte quoi que ce soit sur le plan de la sécurité.

M. VITTECOQ : La vision globale des terpènes, médicaments et hors médicaments, c'est ce que tu soulèves comme point justifie une réflexion de la direction générale sur comment faire et quelle question, nous poser à nous. Après, nous on répond à des questions, en fait. Donc c'est bien entendu que les terpènes sont utilisés sur des doses plus élevées dans les médicaments. Mais c'est vrai qu'il y a le problème général des terpènes dans l'alimentation Bon, allez, on passe au point suivant.

Mme DENNINGER : S'il vous plaît, est-ce qu'on peut juste rappeler l'extension d'indication de Xarelto ? CHMP.

M. DEMOLIS : Alors, l'extension d'indication de Xarelto, Xarelto, c'est rivaroxaban. C'est une indication aux thromboses veineuses profondes, à la prévention des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires chez les adultes.

Il y a eu une décision positive du CHMP, regardant cette décision. Nous avons fait des commentaires, qui vont vous rappeler quelque chose (on a parlé du Multaq dans nos commentaires), parce qu'on pense qu'il y a une possibilité d'interaction médicamenteuse.

M. VITTECOQ : Si vous voulez, la prochaine fois, on va faire un point spécifique sur ce médicament, si vous voulez.

Bon, on continue parce qu'il faut qu'on avance.

M. DEMOLIS : Revlimid. C'est juste un point relativement important.

Revlimid lenalidomide a été soumis pour une procédure centralisée, la France rapporteur, la Suède corapporteur, il y a des années.

Il était présenté devant le CHMP avec deux indications. Je vous raconte toute l'histoire puisque c'est important, vous allez voir pourquoi.

Deux indications, une qui était le myélome multiple en deuxième ligne et une autre indication qui était les syndromes myélodysplasiques. Ensuite, ça s'est affiné pour obtenir une indépendance transfusionnelle chez les patients 5Q-, qui sont plutôt des patients à bon pronostic.

Le destin de ces deux demandes d'AMM était que pour le myélome, le CHMP a dit oui et nous étions d'accord, puisqu'il y avait deux essais cliniques qui montraient un bénéfice non seulement en termes de progression free survival, mais en termes de survie puisqu'on passait d'une survie d'à peu près deux ans et demi à une survie d'à peu près trois ans. C'était statistiquement significatif car il y a eu deux essais pivots qui étaient strictement identiques en termes de résultat. Donc, que dire ?

Revlimid, c'est quand même un médicament qui est hautement tératogène. Le laboratoire est difficile, pour vous dire que...

Par exemple, lorsqu'on avait commencé les discussions, ils étaient venus avec le culot de nous dire : « ça c'est une molécule qui ressemble à Thalidomide, mais c'est sûrement pas tératogène donc il faut laisser tomber ». On leur a dit « non, jusqu'à preuve du contraire, tant que vous n'aurez pas démontré qu'il n'est pas tératogène, on considère qu'il est aussi tératogène que le Thalidomide ». Il a fallu les forcer à faire des études chez le lapin, moyennant quoi, sur le plan expérimental, en tout cas, il est au moins aussi tératogène que le Thalidomide.

Heureusement, sur le plan humain, on n'en sait rien. J'espère qu'on n'en saura jamais rien.

M. MARZIN : Chez le lapin, il y avait des choses discrètes, mais il y avait des choses. Et on leur a demandé une térato chez le singe.

Dans l'étude des singes, sur six singes, il y avait six singes avec des malformations des doigts.

M. DEMOLIS : Oui. Et c'est ça qui nous fait dire que c'est au moins aussi tératogène.

Pour vous donner une ambiance des discussions avec ce laboratoire. Ils ont eu une indication dans le myélome multiple.

Pour l'indication 5q-, myélodysplasie. Donc, il s'agissait de transformer des patients qui étaient dépendants des transfusions à cause de leur anémie, en patients qui pouvaient se passer de transfusions. C'est efficace. On a eu un essai qui était non contrôlé, mais de toute façon, cela ne s'arrange jamais par magie et on avait près de 40% des patients qui devenaient indépendants des transfusions, grâce au lenalidomide.

Comme c'était non comparatif, le problème c'est qu'on ne pouvait pas savoir exactement ce qui se serait passé si on leur avait fichu la paix. En termes d'efficacité, on s'en doutait mais en termes de safety, on n'avait pas de comparateur.

Or, ces patients-là sont exposés à se transformer en leucémie aigüe. Il y avait un certain nombre de patients qui ont eu des leucémies aigües, notamment dans un centre en Allemagne, à un rythme tel que les investigateurs s'en sont alarmés et on tiré l'oreille du laboratoire pour qu'ils finissent par nous en parler.

On s'est dit, on n'est pas sûr que ce médicament ne donne pas des indépendances transfusionnelles au prix d'une augmentation des risques de leucémie, et le CHMP a été négatif. On s'est assez fait engueuler par un certain nombre d'hématologues qui considéraient qu'on n'avait peur de rien. Enfin, on a peur pour rien.

Après quelques années, le laboratoire revient avec une variation pour le myélome multiple en première ligne, alors qu'il y a déjà le Thalidomide. Mais, ils montraient avec des études qu'ils ont un effet absolument efficace sur progression free survival.

Inquiétude. Un certain nombre d'investigateurs, notamment en France, remarquent qu'il y a des cancers qui apparaissent chez ces patients, des cancers cutanés, des lymphomes, des leucémies, et que ces cancers sont en nombre quand même assez étonnant. On finit par tordre un peu le bras au laboratoire.

Avec des études un peu approfondies, on découvre qu'il y a apparemment un sur-risque de cancer qui est de facteur 4 dans cette indication de première ligne, que ce sur-risque est probablement dépendant d'une exposition un peu prolongée au Revlimid, et que c'est le temps qui passe depuis la première exposition au Revlimid qui compte et pas forcément la durée d'exposition.

C'est un peu compliqué, mais on n'a pas encore complètement instruit le dossier. Actuellement, cette variation est bloquée. On leur a demandé un certain nombre d'informations, notamment des données en termes de survie, qu'ils doivent nous fournir au mois de décembre.

Les résultats, quand on a vu cela, on a dit « article 20 », c'est-à-dire qu'on ré-évalue le bénéfice/risque de Revlimid dans la seule indication qu'ils ont aujourd'hui, c'est-à-dire le myélome en deuxième ligne.

Le CHMP a suivi cet article 20 et a considéré, en accord avec les rapporteurs, que vu qu'on avait des essais cliniques ayant montré un bénéfice en terme de survie chez les patients qui ont une espérance de vie extrêmement modeste, le risque de cancer secondaire n'était pas quelque chose qui changeait la balance bénéfice/risque. En revanche, on a introduit un certain nombre de warnings et de spécifications dans le RCP, en disant : « il y a ce risque de cancer qui était démontré en première ligne, pas en deuxième ligne, mais tenez-en compte avant de traiter un patient, passez en revue toutes les autres alternatives »,...

Je vous dis tout cela parce qu'il y a un certain nombre de documents qui ont été publiés sur le site de l'EMA, et qu'on réfléchit au niveau français à ajouter de la communication sur cette communication. Pourquoi cela nous paraît nécessaire ? Pour deux raisons.

Première raison, c'est que le press release de l'EMA, malgré notre pression, s'est maintenu à ne parler que de l'indication approuvée et pas du hors AMM, parce qu'un article 20 ne revoit que ce qui est dans l'AMM. Donc, on dit, dans le cadre de l'AMM, le bénéfice/risque positif n'a réussi qu'à ce que le press release dise quelque part : « on n'a pas regardé ce qui est hors AMM, donc soyez prudents ». C'est le maximum que l'on a pu avoir.

Nous, on voudrait aller plus loin en disant : « faites vraiment gaffe quand vous prescrivez hors AMM le Revlimid à cause du risque de cancer ». Ce qu'on a le droit de dire à un niveau national, mais qui ne pouvait pas être dit dans le cadre de ce rapport sur cet article 20.

Donc, vous avez ici la page de communication et je pense qu'on peut peut-être aller au « all documents » s'il te plaît...

M. VITTECOQ : Hors AMM, c'est la première ligne du myélome ?

M. DEMOLIS : C'est la première ligne et la myélodysplasie.

Donc, tu vas un peu plus haut, tu chauffes, keyfacts tu vois, non...

Bon, press release, tu vas s'il te plaît sur press release, à gauche, plus bas, voilà, là.

Voilà le press release. Vous avez le texte ici et le comité conclut, tout en bas, que les bénéfices de Revlimid, particulièrement l'amélioration de la survie fait que le bénéfice/risque reste positif.

On explique que cela ne couvre pas ce qui est en dehors de l'indication actuellement autorisée. Voilà pourquoi, nous, on voudrait communiquer. La deuxième raison pour laquelle on veut communiquer, c'est qu'on a demandé à Celgene de communiquer une healthcare professional letter, dans laquelle ils reprennent toute cette information. Mais, il se trouve qu'ils ont communiqué sur leur site un press release qui minimise énormément cette information, en disant : « il y a un petit risque de cancer qui n'est pas démontré comme étant relevant. ». Donc, on leur a tapé sur les doigts, ils ont corrigé pour être plus en accord avec cela, mais je pense que l'urgent c'est de communiquer pour éviter les ambiguïtés.

A court terme, ce qu'on proposait c'est d'avoir un petit texte qui fasse référence au press release de l'EMA, qu'on traduira en français, et ce petit texte je vous le propose, serait le suivant :

« Revlimid dispose depuis juin 2007 d'une AMM centralisée pour le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu une première ligne de traitement. Cette indication est obtenue sur la base de deux essais contrôlés qui ont montré une prolongation de la survie globale. Des essais menés dans une autre indication au myélome toujours, mais à des stades plus précoces, ont montré un surcroît de cancer secondaire quatre fois plus fréquent environ sur Revlimid. A la demande de la France, pays rapporteur, le CHMP a réexaminé les données disponibles de sécurité et d'efficacité disponible, y compris celles des essais qui ont donné l'alerte, afin de se prononcer à nouveau sur le rapport bénéfice-risque de Revlimid dans l'indication enregistrée à ce jour. Cette analyse, conclue le 23 septembre 2011, a un rapport toujours favorable mais le CHMP recommande des mises en garde aux prescripteurs et à modifier le résumé des caractéristiques du produit. L'AFSSAPS relaye et renforce le message et souligne que toute prescription individuelle doit tenir compte de cette nouvelle information sur le risque accru de cancer secondaire. Les

praticiens sont mis en garde quant au risque particulier que représenteraient les prescriptions hors AMM, dans ces contextes de rapport bénéfice/risque non établi, à la lumière de ce risque nouvellement détecté. »

Ensuite, on pourra faire quelque chose d'un peu plus spécifique et d'un peu plus mûr, si vous voulez. Mais là, cela pourrait être tout simplement un chapeau de communication qu'on pourrait proposer. C'est moi qui l'ai écrit, je l'ai fait hier soir, donc si vous pensez que l'on peut faire mieux, c'est probablement possible.

M. VITTECOQ : On ne se transforme pas en agence de communication.

A mon avis, je crois qu'il y a un consensus certainement de la commission pour dire qu'il faut renforcer les messages bien entendu. Après, il y a des problèmes de remboursement potentiel du produit, dans son utilisation hors AMM, à partir du moment où l'on écrit cela. En tout cas, nous, au nom de la sécurité sanitaire, cela me paraît assez logique que l'on dise que... Enfin, je pense que vous êtes tous d'accord.

Mme BONGRAND : Au niveau de la prescription hors AMM, je pense notamment aux myélodysplasies, la FDA, eux, c'est leur indication et non pas le myélome.

Est-ce qu'ils ont eu les mêmes données ? Est-ce qu'ils ont des signaux ?

M. DEMOLIS : Alors, le problème est...

On va recevoir très probablement, on va les voir en avis scientifique parce qu'ils veulent revenir pour les myélodysplasies. Le problème c'est qu'ils reviennent avec un essai, un pauvre essai comparatif qui compare Revlimid à Revlimid, à deux doses différentes, et qui arrête de suivre les patients très rapidement, ce qui fait qu'on verra des leucémies aiguës.

Ce n'est pas une surprise chez des patients qui ont des myélodysplasies. On sait qu'ils font des leucémies aiguës, le problème c'est de savoir s'ils en font plus que si on leur avait fichu la paix sans leur donner de Revlimid. Et là, on est réduit à aller regarder des registres et de faire des comparaisons historiques.

C'est très difficile de faire des comparaisons parce que vous avez des patients qui, autrefois, souffraient de myélodysplasie, qui ne sont plus pris en charge de la même façon. Vous connaissez tous les problèmes qu'on peut avoir quand on fait des comparaisons historiques. S'il ne s'agit pas de mettre en évidence un risque qui est six fois supérieur, cela devient un peu difficile.

Même punition, même motif, les américains ont accepté cette AMM mais ce qui se passe sur leur marché, faute de contrôle qui soit satisfaisant, ne va pas nous permettre de dire grand-chose de plus. C'est ce que je crains. Maintenant, on va regarder le dossier qui nous sera soumis, on pourra vous en dire un peu plus au début de l'année prochaine, puisqu'il y aura ces données-là dans le dossier.

M. VITTECOQ : L'espérance de vie du myélome quand même s'allongeant, il y a probablement aussi un sur-risque de cancer avec le Thalidomide, non ?

M. DEMOLIS : On est sûr qu'il y en a.

Pour le Thalidomide. On en a profité pour faire une revue sur le Thalidomide, puisqu'on était dans le cadre d'un renouvellement, et on a regardé les données qu'on avait pour Thalidomide.

Les données que l'on a pour Thalidomide : deux essais qui avaient été faits en première ligne, et qui avaient servi à donner l'AMM et qui là aussi montraient un bénéfice en termes de survie. Mais, à l'époque, on n'avait pas grand-chose pour traiter le myélome, donc les pratiques ont changé. Depuis, on a le Velcade, éventuellement dans des indications un peu plus précoces que ce qui est en AMM. On a le Revlimid, on a plein de choses.

Malheureusement, le suivi, en termes de safety dans ces essais, était assez court, ce qui fait que si cancer secondaire il y a eu, on ne pouvait pas savoir si vraiment il y en a eu. On a, à la rigueur, une idée de la mortalité, on a l'impression qu'il y a plutôt un trend favorable. Cela nous rassure encore une fois. Mais, on ne sait pas exactement, et encore une fois, ces essais concernent une pratique qui était la pratique d'il y a dix ans.

Dans le contexte d'aujourd'hui, c'est un peu difficile. C'est pour cela que l'on a introduit les warnings dans le RCP parce que les essais cliniques qui ont été faits pour Revlimid. Là je vous reparle de Revlimid, en deuxième ligne du myélome, c'étaient des patients qui, éventuellement, avaient reçu du thalidomide en première ligne ou qui avaient reçu d'autres choses, melphalan, prednisone ou des choses de ce genre-là.

Maintenant, est-ce que ce sont encore les mêmes patients qui sont susceptibles de recevoir du Revlimid en deuxième ligne, je ne suis pas absolument certain. Le pronostic s'est transformé, pas au point qu'ils peuvent survivre dix ans, mais c'est pour cela qu'on a voulu dire quand même qu'il y avait un risque qui peut-être estimé à quatre fois de cancer. On voudrait bien que le Revlimid soit vu comme quelque chose qui est un peu en espèce de dernière ligne, quand vraiment les patients... dont le risque de cancer est plus important.

M. RICHE : Une petite question puisque je ne suis pas vraiment sûr.

C'est un produit hors GHS ?

Alors cela, je suis presque sûr de ce que je vais dire. Je crois qu'il y n'avait pas de PTT justement à cause de la sécurité, mais est-ce que là maintenant, cela ne... on peut s'interroger sur en faire une situation non acceptable ?

M. DEMOLIS : Situation non acceptable dans quelle indication M. Riché ?

M. RICHE : Dans la myélodysplasie.

M. DEMOLIS : Dans la myélodysplasie, on va voir le dossier à l'Europe, et on va discuter puis...

M. VITTECOQ : Il faut attendre la fin, effectivement, de la procédure Europe. Au cours de cette procédure, bien entendu il faut répondre à la question que vous posez.

M. RICHE : Il faudra se concerter en fonction du calendrier que vous avez, pour qu'on puisse revoir tout ce produit.

M. DIQUET : La réponse à ma question est peut-être dans ce que vous venez de dire mais il me semble, à travers ce qui a été présenté, que la phrase « dans un contexte de bénéfice/risque non établi » est vraiment très soft, manifestement. Ou alors c'est réglementaire et de dire qu'il n'y a pas eu la procédure habituelle de bénéfice/risque mais vous montrez des données comme quoi il y a vraiment des risques...

Cela me semble assez mou de dire « dans un contexte de rapport bénéfice/risque non établi et à la lumière de ce risque nouvellement détecté ».

M. DEMOLIS : Il y a deux indications hors AMM dont on discute essentiellement, qui sont le myélome en première ligne pour lequel on est en train de regarder les données, et pour lequel il semblerait que, malgré tout, il y a un bénéfice en overall survival. Peut-être que les gens font plus de cancer, mais en tout cas, ils vivent plus longtemps.

Je ne suis pas certain que l'on puisse dire que le rapport bénéfice/risque est assurément négatif aujourd'hui, là maintenant, sur ce genre de document, en vous disant ce que je vous dis là. Peut-être que l'on dira qu'il est négatif mais, pour l'instant, je ne pense pas que la question soit si claire que cela.

D'autre part, l'indication que l'on a d'une augmentation du risque de cancer multiplié par quatre, c'est dans le myélome multiple. Est-ce que la dexaméthasone joue un rôle ? Est-ce que c'est applicable aux myélodysplasies ? Est-ce que le risque de voir survenir des cancers secondaires, je ne parle pas simplement de leucémies aiguës, est le même dans les myélodysplasies que dans les myélomes multiples ? Est-ce que pour tout cela, avec toutes ces questions, je peux dire que le bénéfice/risque est négatif dans la myélodysplasie ? Je ne suis pas sûr.

Quand le CHMP a refusé de donner l'indication dans la myélodysplasie, il ne l'a pas fait parce que le bénéfice/risque était négatif, il l'a fait parce qu'il considérait que les données étaient insuffisantes pour dire qu'il était positif en raison d'un doute sur la safety. Ce qui n'est pas pareil. Donc, je ne pense pas que l'on puisse dire que c'est négatif pour l'instant.

M. DIQUET : Non mais, c'est l'expression « non établi », c'est vraiment très...

M. VITTECOQ : M. Diquet, c'est pour cela que j'ai insisté sur le fait que ce n'est pas notre rôle de faire de la communication. A mon avis, l'agence est dotée d'une cellule communication qui fait les choses bien.

Vous avez écrit cela hier soir, c'est gentil de nous le soumettre, nous, on ne peut dire qu'une seule chose, c'est qu'on encourage une communication sur les risques que cela représente dans l'hors AMM. Après, les mots pour le dire...

M. Claude et après on arrête.

M. CLAUDE : On commence à voir aussi pour d'autres types de médicaments anticancéreux de nouvelles classes, pour lesquelles on commence à avoir des suspicions, pour les entités NAF en particulier.

Dans un domaine d'une banalité beaucoup plus grande, c'est quand même aussi le problème de la pioglitazone et des les cancers de la vessie. Pourquoi ? Tout simplement parce qu'au plan clinique, on les cherche beaucoup mieux, et parce qu'au plan méthodologique, on a aussi des outils qui permettent statistiquement d'avoir des signes d'inquiétude beaucoup plus tôt.

Le problème c'est qu'est-ce qu'on va faire dans le futur ? Est-ce que ce problème des cancers secondaires va être réhibitoire ou est-ce qu'il va être considéré comme un risque potentiel à prendre en considération, mais pas plus ni moins que d'autres types de pathologie qui peuvent survenir ?

M. VITTECOQ : Le bénéfice/risque d'un médicament s'évalue aussi par rapport aux indications. C'est-à-dire que dans le myélome, une maladie quand même gravissime, pour laquelle, heureusement, il y a une amélioration de l'espérance de vie, c'est assez logique de s'interroger. Cela montre que l'on fait des progrès. C'est une question différente pour le diabète, ou pour d'autres pathologies pour lesquelles le risque de cancer est...

Ce n'est pour cela en tout cas qu'on le prescrit. C'est évident que pour le myélome, on doit raisonner différemment.

M. CLAUDE : Cela montre que l'on va trouver ce risque potentiel beaucoup plus fréquemment.

M. VITTECOQ : Vous avez fini maintenant ?

M. DEMOLIS : C'est fini.

M. VITTECOQ : Merci bien.

M. BOUR : On en est où pour le Taxotère ?

M. DEMOLIS : Pour le Taxotère, les changements d'ampoule ?

Je suis désolé.

M. VITTECOQ : Non, c'est important parce que, nous, on a la pression tous les jours.

M. DEMOLIS : On va discuter au pharmacovigilance working party la semaine prochaine et au CHMP. On a envoyé un rapport.

Pour rappeler à ceux qui ne sont pas totalement au courant, Taxotère a changé sa formulation. Je ne sais pas si j'utilise exactement le bon mot, mais maintenant, il y a une ampoule au lieu de deux ampoules pour fabriquer le Taxotère. On suppose qu'il y a la même chose dedans, on a été rassuré par le laboratoire sur la composition micellaire de ce nouveau produit. On pense que, du point de vue de la qualité élémentaire, dans 1mm³ de Taxotère qui sort de la formulation deux ampoules et une ampoule, c'est à peu près la même chose.

Ce qui est étonnant c'est qu'il y a eu un surcroît de déclaration d'effets indésirables, pas forcément majeurs, pas forcément léthaux, mais un surcroît important de notifications d'effets indésirables en France, puis en Allemagne, puis dans pas mal d'autres pays, depuis que cette nouvelle formulation a été mise sur le marché et a remplacé la précédente.

On a posé des questions au laboratoire, qui, au début, nous a dit : « oui, c'est parce que, comme a changé, les gens étaient un peu intrigués, ils étaient un peu plus sensitifs, ils ont déclaré plus de choses ». Ce n'est probablement pas cela.

On leur a dit oui, mais vous avez vu, depuis, le Taxotère est moins utilisé, c'est quand même préoccupant. Ils nous ont dit, non, parce que ce sont les génériques qui ont pris la place du Taxotère princeps, globalement on se sert toujours autant du docétaxel, ce qui est vrai.

On leur a dit : « montrez-nous que dans des poches fabriquées avec la nouvelle formulation et fabriquées avec l'ancienne, il y a exactement la même quantité de Taxotère ».

Là, on a trouvé le pot aux roses peut-être. Attention, 1% en contenu du Taxotère, en valeur absolue. Je ne vous parle pas des concentrations, ce n'est pas intéressant.

Quand vous avez vidé des poches de Taxotère destinées à un malade, avec la formulation une ampoule par rapport à la formulation deux ampoules, vous avez 1% de Taxotère en plus. Quand je vais donner le traitement à un patient, est-ce que cela motive que je m'en préoccupe outre mesure ? Probablement pas, mais comme on donne ces produits à la dose maximale tolérée, 1% en plus, ce n'est pas étonnant qu'on ait éventuellement plus de notification.

Est-ce que le rapport bénéfice/risque du Taxotère, avec la nouvelle formulation, est négatif pour autant ? La réponse est probablement non. Est-ce qu'il est dégradé par rapport à l'ancienne formulation ? La question reste posée parce que, moins de manipulation et les avantages pratiques, la question est plus compliquée qu'elle en a l'air. Ce qui est important, en tout cas, c'est de le dire et d'expliquer pourquoi, et que les gens s'y attendent.

Au pharmacovigilance working party, cela va être discuté au début de la semaine. On a envoyé notre rapport, en disant : « ce 1%, c'est tout ce que l'on a à se mettre sous la dent, on n'a pas d'autres explications, on a bien creusé ». C'est peut-être cela qui explique qu'à la dose maximale tolérée, cela peut peut-être donner, quand on regarde tous les patients traités dans un pays, cela peut donner un peu plus

d'effets indésirables. Est-ce qu'un patient individuel court un beaucoup plus grand nombre de dangers à cause de ce 1%, probablement pas.

M. VITTECOQ : 1% par rapport à un générique, on n'a pas beaucoup de...

M. DEMOLIS : Exactement.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est la neuro ?

M. VITTECOQ : La neuro. Oui.

Evaluateur de l'Afssaps : Par contre, il faudrait que M. Claude sorte de la salle, s'il vous plaît.

M. VITTECOQ : M. Fernandez, allez-y.

▪ **Médicaments Neurologie Psychiatrie Antalgie**

Evaluateur de l'Afssaps : EUPHYTOREMOTIV, c'est une AMM pour un millepertuis, en fonction de la monographie.

Il y a actuellement discussion sur la dénomination, un nouveau nom où il y aura marqué qu'il s'agit du millepertuis, puisque celui-là il peut poser des problèmes avec l'Euphytose.

La dénomination a été refusée, donc il y a une nouvelle qui est en train d'être évaluée

Après, les autres dossiers sont des modifications du RCP, soit d'éléments de la firme, soit suite au work-sharing de pédiatrie au niveau européen. Ce sont juste des modifications des RCP.

▪ **Médicaments rhumatologie et antalgie**

M. VITTECOQ : Après : C'est Sylvain.

Evaluateur de l'Afssaps : Pour Ketoprofene Teva sur les modifications d'AMM. Ce sont des modifications, en national, qui sont faites. Soit des DMI demandées par les laboratoires ; soit là, encore une fois, une pédiatric worksharing.... Donc, ça ne posait pas de problème majeur, en tout cas pour Ketoprofene.

▪ **Médicaments cardiologie**

M. LIEVRE : J'avoue, je ne sais pas trop bien pourquoi on revoit Aldalix. L'avis a été envoyé au laboratoire, donc il s'agit, je vous le rappelle, nous en avons déjà parlé une fois d'une association de spironolactome 50 mg, furosémide 20 mg, ce qui est une association fixe qui est très très mal dosée et qui de ce fait est pratiquement inutilisable dans son indication. La seule reconnue est le traitement de l'insuffisance cardiaque. Il se trouve qu'il est utilisé environ à 80 % en mésusage hors indication dans le traitement de l'hypertension artérielle.

M. VITTECOQ : C'est ce qu'on a vu il y a 6 mois.

M. LIEVRE : Exactement, là, j'ai un avis favorable au retrait d'utilisation qui est transmis à la firme. Donc je pense qu'on peut passer vite.

Le deuxième dossier, c'est sur l'oxytocine tout simplement, et c'est ce dont j'ai parlé tout à l'heure.

M. MORELLE : Il y a Camille qui est là.

M. LIEVRE : Pardon ?

M. MORELLE : Il y a Camille qui est là le cas échéant.

Evaluateur de l'Afssaps : M. Lièvre a été au GEI donc il peut... Je suis là au cas où. Je le laisse présenter.

M. LIEVRE : Donc, nous avons discuté au GEI cardio de l'oxytocine, en lien avec des incidents, des accidents qui surviennent lors d'injections trop rapides. Intraveineuse d'oxytocine avec des chutes de pression artérielles et des tachycardies qui peuvent avoir des conséquences évidemment néfastes chez des patients qui ont des problèmes de circulation coronaires entre autres.

Il y a des rapports d'allongement de QT. Là, le dossier n'est pas très clair. Notamment sur l'allongement de QT. Il semble quand même qu'il y ait des allongements de QT dans certaines circonstances, qu'il y ait eu quelques cas de troubles du rythme ventriculaire, de torsades de pointe, des décès sans que ça soit bien clair que l'oxytocine allonge le QT. Donc, au niveau des précautions d'emploi, il y a rajout d'une précaution pour l'administration intraveineuse rapide. Prudence chez les patients qui ont

une maladie cardio-vasculaire préexistante, cardiomyopathie hypertrophique, maladie valvulaire, maladie ischémique du cœur. Prudence chez les patient qui ont un syndrome de QT long. Mais je pense que sur le plan des QT, l'idéal, ce serait qu'on dispose d'une étude, en particulier sur l'effet hERG, le canal potassique.

M. VITTECOQ : Tu soulevais la question, tout à l'heure, quand on a vu les ampoules de potassium. Mais vous êtes allés aussi jusqu'à regarder les ampoules ? Pour savoir ce qui est marqué dessus quand même ?

M. LIEVRE : Non, c'est passé dans un GEI, je ne sais pas ce que... très rapidement. Moi, je n'ai pas eu de mission...

M. VITTECOQ : La cohérence dans une commission, c'est qu'on s'assure bien en tout cas que tout ce qui est marqué sur les ampoules ne se pose pas un risque d'avoir un médicament peu sain.

M. LIEVRE : Alors, le RCP, pour le moment est correct, parce qu'il parle bien de perfusion. Perfusion IV lente. 5 unités diluées dans 500 ml de glucosé isotonique en perfusion IV continue. Ou de préférence par le biais d'une pompe à perfusion avec vitesse variable. Donc, c'est bien encadré, actuellement dans le RCP. En tout cas, pas dans la situation dans laquelle on était avec le potassium chlorure. Mais on voit qu'il y a quand même des erreurs.

M. VITTECOQ : C'est toi qui l'a souligné tout à l'heure. Les morts tout à l'heure, ce sont des morts par erreur ou par effets secondaires, par bon usage ?

Par effets secondaires finalement. Par bon usage. Est-ce qu'on peut le dire ça ? Parce que, quand on voit les indications, c'est la contraction utérine... Une mort, dans ces situations-là, c'est quand même...

M. LIEVRE : Alors, les décès sont survenus chez des patients qui réunissaient de nombreux facteurs de risque.

M. VITTECOQ : A mon avis, le principe de précaution, c'est d'aller jusqu'à la vérification des ampoules.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste pour préciser, c'est quand même un médicament qui est en première ligne dans les hémorragies graves du postpartum. Donc, c'est utilisé en urgence chez la femme. Au niveau du bénéfice/risque aussi, c'est important d'en tenir compte chez les indications qui sont très particulières, pour l'oxytocine.

M. VITTECOQ : Je suis d'accord. Mais on sort d'une tempête qui a laissé des traces. Donc, quand on entend qu'il y a des morts, pour des femmes qui vont accoucher par exemple, il faut savoir si on est dans le domaine de la pharmacovigilance, si on est dans le domaine de l'erreur médicamenteuse, ou simplement, si ce sont des morts parce que les gens ont fait l'hémorragie postpartum. Ce n'est pas la même chose quand même. Moi, quand j'entends dire qu'elle est morte dans cette situation là, ça m'interpelle quand même.

Bon, bref, allons jusqu'à M. Morelle, vérifier les ampoules, que tout est bien clair dessus, et qu'il n'y pas de risque d'erreur médicamenteuse. Une erreur médicamenteuse qui est rapporté au pôle potassium, ça déclenche un plan Orsec. Mais si pour l'oxytocine c'est la même chose...

Evaluateur de l'Afssaps : Effectivement, on peut vérifier ce qu'il y a sur les ampoules. Après, est-ce qu'il y a des mentions minimales. Est-ce qu'il y a des choses dont vous avez discuté pour le chlorure de potassium ? On peut vérifier si c'est en ligne aussi.

M. MORELLE : Effectivement, ce matin, il y a eu une discussion...

M. VITTECOQ : Je renvoie la balle à M. Lièvre. Ce matin, quand on a vu le potassium, il a dit, il y a trois autres produits. Donc moi, je renvoie la chose en disant : vérifions. Enfin, je ne vous demande pas, à vous de le vérifier. C'est à l'agence de le faire.

Evaluateur de l'Afssaps : Et juste une question, est-ce que vous voulez qu'on demande à la firme une étude complémentaire ou pas ? Vous dites, il serait souhaitable d'avoir une étude sur laquelle on est bon. Est-ce qu'on leur demande quelque chose en plus ou pas ?

M. LIEVRE : Ca a été la conclusion de l'expert qui a été mandaté sur la question, qui est un spécialiste du QT...

M. VITTECOQ : Il faut lever les ambiguïtés.

M. LIEVRE : ...Pour tous les médicaments mis sur le marché à l'heure actuelle, la question se pose de savoir s'il y a un effet sur hERG. L'oxytocine, c'est un très vieux médicament, c'est une substance physiologique, peut-être, mais quand même, il serait bon de savoir ce que ça fait sur le QT. Surtout que l'étude qui est demandée, c'est une étude préclinique, qui est très standardisée, facile à mener et qui ne va pas coûter très cher... si on veut se mettre du point de vue du laboratoire. C'est tout à fait faisable.

Je pense que c'est très souhaitable pour lever l'ambiguïté parce qu'on a quand même un allongement de QT isolé chez une femme de 35 ans, on a un arrêt cardiaque chez une femme de 43 ans mais elle avait pas mal de facteurs de risques. On a quand même 1 cas de torsade de pointe. Une torsade de pointe, en général, c'est quand même lié à un QT long ou allongé. Une fibrillation ventriculaire, est-ce que c'est une torsade de pointe qui s'est transformée en fibrillation ventriculaire ? On a aussi une TV qui était peut-être un mauvais diagnostic sur une torsade de pointe. Donc, on est dans une situation ambiguë mais une étude facile à faire en préclinique permettrait quand même d'avancer beaucoup dans la connaissance du problème.

Un niveau de précaution, sans doute plus grand, est la vérification obligatoire de la largeur de QT en amont, avant de prescrire, d'utiliser. Or, c'est vrai qu'il est un peu difficile, quand on est dans des situations d'urgence, dans lesquelles l'oxytocine est utilisé pour les hémorragies postpartum ou peut-être d'autres hémorragie parce que là il y a une femme qui n'était peut-être pas en postpartum. Je manque de détails dans le dossier mais en cas d'hémorragie... Donc, c'est peut-être une précaution qui n'est pas très facile à prendre mais un électrocardiogramme en urgence, c'est quelque chose de courant, surtout dans un service qui va être un service de réanimation.

M. VITTECOQ : Vous êtes d'accord, M. Marzin, qu'il faut lever l'ambiguïté. Il n'y a un impact sur le QT ou il n'y en a pas. C'est tout. Il faut le savoir.

M. MARZIN : Quand on demande l'étude complémentaire. Il faut, en fonction du résultat de l'étude complémentaire, prévoir ce qu'on va prendre comme décision. C'est pourquoi je pose la question. Si c'est de la connaissance pour de la connaissance, en se disant que, oui, ça bloque les canaux Herg et qu'on ne modifie rien dans le RCP. Ça ne sert à rien. Si c'est pour avoir une décision, et aujourd'hui, on va modifier le RCP avec telle ou telle chose. A ce moment-là, d'accord.

M. VITTECOQ : Le minimum, ce serait d'adapter le RCP à la formation nouvelle et bien entendu de donner des critères de surveillance parce que la pratique médicale en tiendrait compte

M. MARZIN : A l'inverse, ça veut dire que si cette étude est négative, c'est-à-dire qu'on ne bloque pas les canaux Herg. A ce moment-là, on ne change pas le RCP.

M. LIEVRE : On en reste au libellé actuel, oui. On propose ici que...

M. MARZIN : Avec les « warning » que vous avez aujourd'hui.

M. LIEVRE : Il y a quand même un « warning », le « warning » sur le QT, c'est juste de faire attention en cas de QT long parce qu'on a quand même des observations de problèmes qui sont peut-être liés à un effet sur le QT.

M. MARZIN : Justement, avec ces « warnings », si on a un ERG qui n'est pas bloqué, ça veut dire qu'on ne change rien au RCP.

Je pense qu'on a un « warning » clinique qui est quand même suffisamment fort pour que d'ores et déjà, on puisse proposer des modifications de RCP.

M. VITTECOQ : Et moi, je pense qu'à ce moment-là, il y a peut-être un passage qui va se faire par la pharmacovigilance, ne serait-ce que pour comprendre d'abord ces phénomènes. Je n'ai pas très bien compris s'il y avait une surmortalité qui était liée à la pathologie ou réellement au médicament. C'est très rare, ou enfin, bon... Enfin, c'est évident qu'il va y avoir un impact secondaire.

M. DIQUET : Juste une remarque à propos de la rubrique 4.8 sur les effets indésirables. Ce qui est proposé est une injection intraveineuse rapide d'oxytocine à des doses s'élevant à plusieurs unités peut aussi conduire à l'allongement d'intervalle QT. C'est précisément les doses thérapeutiques. Donc, ça atténue la difficulté.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est le problème de l'injection rapide en fait.

M. DIQUET : Alors, à ce moment-là, il ne faut peut-être pas mettre à plusieurs unités, parce que ça donne l'impression...

M. VITTECOQ : C'est pourquoi j'insiste sur le fait de regarder les ampoules.

Bon, voilà, on a fait le tour. Vous êtes tous d'accord ?

▪ Médicaments diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie

M. DOUCET : Alors, ça va être ultrarapide, c'est sur le Glucor et l'Acarbose. On le signale d'ailleurs et c'est intéressant parce que le médicament et ses génériques sont faits par le même laboratoire. En fait, c'est une

harmonisation au niveau européen du RCP sur des corrections sur le plan réglementaire d'une part et d'autre part, sur des déplacements de paragraphes, notamment l'attitude à avoir en cas d'hypoglycémie. Puisque dans ce cas, il ne faut pas donner du saccharose, mais donner du glucose, c'est connu, mais là, c'est remarqué à un endroit concernant les précautions d'emploi. D'autre part sur la levée de contre-indication relative à l'enfant : plutôt une information disant que chez l'enfant de moins de 18 ans, il n'y a pas eu d'étude effectuée concernant le produit. D'autre part, là aussi, contre-indication levée pour l'allaitement où il est marqué uniquement qu'il n'est pas recommandé en cas d'allaitement. Donc, ce sont des modifications mineures, sur lesquelles, j'avoue que personnellement, je trouve d'autres termes qui ont été maintenus au niveau européen, qui sont un peu curieux comme « le choc hypoglycémique », mais enfin, nous n'avons pas à nous prononcer sur ce point là. Voilà, c'était tout.

M. VITTECOQ : Choc hypoglycémique !

M. DOUCET : « Des cas isolés de chocs hypoglycémiques ont été rapportés, mais il semblerait que... » Maintenant, c'est trop tard, c'est passé à l'Europe. « Des chocs hypoglycémiques ont été rapportés », page 387.

M. VITTECOQ : C'est quoi en anglais ?

M. DOUCET : C'est de l'anglicisme. Je n'ai pas le terme anglais mais...

Hypovolémique, ce n'est pas possible.

M. VITTECOQ : C'est l'acidocétose, c'est ça non ?

M. DOUCET : Ah, non, c'est le contraire, c'est un médicament qui n'entraîne pas d'hypoglycémie puisque son mécanisme, c'est de bloquer l'absorption du glucose au niveau intestinal. Donc justement, il n'entraîne pas d'hypoglycémie. Lorsqu'il y a des hypoglycémies, c'est qu'il y a l'association à de l'insuline ou à un insulino-sécréteur. Au passage, il est marqué aussi qu'il peut y avoir des hypoglycémies lorsqu'il est associé à la métfomine, ce qui est en principe faux puisque le métfomine n'entraîne pas non plus d'hypoglycémie. Mais tous ces petits détails, on n'a pas été amené à pouvoir se prononcer sur ces petits détails puisque c'est au niveau de l'Europe qu'il y a une harmonisation sur d'autres domaines. Donc, voilà.

M. VITTECOQ : S'il y a un mot comme choc hypoglycémique, qu'est-ce que des prescripteurs vont comprendre ?

M. DOUCET : Pas grand chose.

M. VITTECOQ : Moi, je pense qu'il faut qu'on fasse remonter ça en interne aussi.

M. DOUCET : Moi, je veux bien, si on peut le faire remonter et le revoir mais on en avait discuté lors du GEI et à priori, on n'a pas eu à revoir l'ensemble.

VITTECOQ : M. Morelle, si on peut avoir une réflexion en interne sur ce mot « choc hypoglycémique »,.

Pour Glucor...

M. DOUCET : Pour le groupe, je ne sais pas, j'ai le programme, je n'avais que ça moi. Alors, j'ai vu qu'il y avait Gyno-Pévaryl après.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, il y avait trois dossiers qui avaient été programmés.

M. VITTECOQ : Et qui ont été programmés au dernier moment ?

Evaluateur de l'Afssaps : Ils n'ont pas été programmés la dernière fois ni cette fois-ci.

M. VITTECOQ : D'accord.

M. MORELLE : Excusez-moi, je ne sais pas si M. Biour est encore dans la salle, je ne vois pas d'ici. Alors, M. Biour, il faudrait que vous sortiez pour le Gyno-pévaryl, s'il vous plaît ?

Evaluateur de l'Afssaps : Donc pour Gyno-pévaryl et Gonadotrophine chorionique endo. Il s'agit de modification de plusieurs rubriques du RCP, avec rien de spécifique à signaler, pour ces modifications de thérapeutique.

M. VITTECOQ : Bien.

Evaluateur de l'Afssaps : Et donc le troisième dossier, c'est le dossier Livial tibolone qui a été revu avec le l'expert qui n'est pas là aujourd'hui. On a revu le RCP, la notice avec elle, sachant le changement de classe pharmaco-thérapeutique. Au départ, le document était classé comme un progestatif. Maintenant il est classé comme un autre œstrogène suite à une décision de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Malheureusement, on n'a pas de marge de manœuvre sur cet aspect-là. Par contre, ce qu'on a décidé de

faire, c'est de spécifier dans la rubrique 5.1 que le tibolone était quand même un progestatif avec des propriétés et des métabolites à propriétés oestrogénique et androgénique. Voilà ce qu'on a pu faire sur cet aspect-là.

Sur le code ATC, effectivement l'OMS est souveraine dans ces décisions-là ; et souvent on n'est pas consulté du tout.

- **Médicaments nutrition hépato-gastroentérologie**

M. DE KORWIN : Alors pour la gastroentérologie, tout d'abord il y a une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'Esomeprazole Dema qui est un générique de l'ésoméprazole qui est présenté sous forme de gélule. Pour cela on dispose d'étude de pharmacocinétique pour montrer la bioéquivalence avec les études d'ailleurs qui avaient été présentées lors de la procédure européenne.

Il y a trois études classiques, bien menées, versus le princeps qui sont donc les comprimés mups d'ézoméprazole. Pour ces trois études on a des intervalles de confiance DUC de C^{max} qui sont inclus dans les marges d'acceptation 80-125. Donc on considère que l'avis peut être donné de façon favorable en raison de la démonstration de la bioéquivalence.

M. DOUCET : Une question de principe c'est finalement si par la suite, comme on nous l'a dit il fallait qu'on évalue le bénéfice apporté par rapport aux molécules antérieures, là en fait il n'y en a pas. On devrait être peut-être négatif ?

M DE KORWIN : Il n'y a aucun bénéfice par rapport à l'ésoméprazole. Il n'y aurait pas plus de risques.

M. DOUCET : C'est ça.

M. DE KORWIN : A priori pas plus de risques.

M. DOUCET : Il y a quelque chose que je n'ai pas vu apparaître c'était la notion d'interaction avec le clopidogrel. Alors est-ce que le libellé n'est pas exhaustif dans le texte ou je ne l'ai pas vu, je suis passé à côté. Alors en revanche il est parlé d'étude d'administration concomitante d'ésoméprazole et de rofécoxib. Or le rofécoxib n'est plus sur le marché. Je ne sais pas si, réglementairement, il faut le laisser ou si on peut le retirer puisque ça apporte des notions qui sont faussement...

M. DE KORWIN : Il y en a d'autres.

M. DOUCET : Il y en a d'autres à l'époque. De toute manière c'est marqué. Mais c'est pour le clopidogrel. Je voulais savoir.

M. DE KORWIN : Non mais c'est... j'ai eu le dossier entre les mains très tardivement donc je n'ai pas analysé en détail les différentes rubriques mais il faudrait vérifier que c'est déjà en accord avec celle de l'ésoméprazole ou c'est effectivement spécifié. Tout en sachant qu'il y a encore toute une discussion autour du risque d'interactions qui est surtout démontré avec l'oméprazole d'ailleurs plus qu'avec l'ésoméprazole, il faudrait le mentionner.

Mme GAYOT : Excusez-moi ! A la page 422 c'est écrit : « s'il s'agit d'une demande d'AMM pour un générique d'ésoméprazole ». Il y a contradiction avec la partie supérieure du texte. C'est une nouvelle formulation, une nouvelle demande d'AMM. Ça n'a pas été vu dans le groupe générique, ça a été vu dans le groupe pharmaceutique. Donc ce n'est pas un générique, au sens strict du terme. C'est pour ça que c'est vous le groupe gastro qui avez vu l'étude de bioéquivalence ?

M. DE KORWIN : Non ça a été vu, le groupe des experts ne l'a pas vu, cela a été géré au niveau du groupe interne.

Mme GAYOT : C'est une forme hybride oui. Ce n'est pas générique. On le voit à la page générale là. Le mot générique n'est pas juste. Voilà !

M. VITTECOQ : Très bien merci.

M. DE KORWIN : Enfin il a les critères de la bioéquivalence que tu as défini donc...

M. VITTECOQ : D'accord.

M. DE KORWIN : Alors après nous avons Delursan, donc acide ursodésoxycholique. Non ?

M. MORELLE : Pour Delursan, je suis désolé mais M. Jacquot qui vient de rentrer doit sortir de la salle. Mais M. Claude peut rentrer.

M. DE KORWIN : Donc Delursan, c'est une vieille histoire parce que le produit avait obtenu une AMM en 1980. Je vous rappelle que nous avons lors de la dernière commission parlé de Cholurso, un produit

équivalent et que nous avons comme démarche au niveau du GTNAG de suivre ces deux produits pour lesquels il y avait des modifications qui ont été demandées en 2009 donc on arrive à la fin d'une saga assez longue. Nous avons vis-à-vis de la firme Axcan trois points de discussion qui étaient la dose dans la cholangite sclérosante primitive, la dose dans la mucoviscidose et également le libellé concernant la lithiase biliaire cholestérolique.

Concernant cholangite sclérosante primitive et compte tenu de la prise en compte des derniers travaux qui ont été publiés en 2010-2011, nous sommes arrivés à un accord qui existait déjà avec Cholurso qui est de limiter la dose à 20mg/kg dans la mesure où pour des doses supérieures et en particulier au-dessus de 25 ou 28 mg/kg, il n'y a pas d'efficacité démontrée mais en revanche un risque de toxicité hépatique. Donc il n'y avait pas de problème.

Pour la mucoviscidose en revanche, concernant Delursan, la volonté était de limiter la dose à 20mg/kg/j. Or il y a des données récentes qui montrent que d'une part au-delà de 20 mg/kg/j le produit est bien toléré. Ce n'est pas du tout le même mécanisme de toxicité. Par rapport à la cholangite sclérosante primitive et quand en plus on passe de 20 à 30, on peut augmenter l'effet sur les problèmes liés à la mucoviscidose. Donc nous demandons que la dose de 20 à 30 mg soit inscrite comme c'est le cas pour le Cholurso.

Alors enfin pour la lithiase biliaire cholestérolique, là il s'agissait d'un toilettage pour les différents acide ursodésoxycholique. A l'époque c'était utilisé pour dissoudre les calculs vésiculaires, il fallait avoir une cholécystographie orale normale, une cholécystographie orale qui montrait une vésicule fonctionnelle avec des petits calculs radio transparents. C'est évident que plus personne n'utilise la cholécystographie orale puisque les produits iodés destinés à cet usage ne sont plus commercialisés et que donc les données sont échographiques. Donc nous avons demandé, nous demandons à la firme de s'aligner sur ce qui a été fait déjà pour Cholurso et que vous avez à la page 506 concernant lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléro atrophique à paroi normale. Ce peut être évalué par l'échographie, chez des patients présentant une contre-indication à la chirurgie. Dans la mesure où toutes les conférences de consensus sont d'accord pour dire que le traitement de la lithiase vésiculaire symptomatique c'est la chirurgie, bien entendu, qu'il n'y a pas de raison de traiter des lithiases vésiculaires asymptomatiques ni par chirurgie et donc pas non plus par acide ursodésoxycholique.

Troisième point qui est demandé à la firme, c'est de rajouter au 4.4 un paragraphe concernant la surveillance du traitement avec les tests fonctionnels hépatiques, en particulier chez les sujets qui ont une CDP, qui est d'ailleurs la seule indication pour laquelle il y a une amélioration du pronostic.

M. VITTECOQ : Commentaires ? Donc c'est la fin d'une saga ? Merci bien.

▪ **Médicaments d'onco-hématologie**

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour. Je vais vous parler de Monofer. Nous avons reçu une demande d'AMM par la procédure nationale. Monofer 100mg/ml qui est sous forme de solution injectable ou de solution pour perfusion. Il s'agit du fer trivalent isomaltoside 1000 qui est en fait du ferdextran des laboratoires Billev pharma.

La base légale de cette demande est l'article 8.3, c'est-à-dire principe actif connu, dossier complet. L'indication revendiquée c'est le traitement de l'anémie absolue ou fonctionnelle.

A l'appui de sa demande la firme a déposé un important dossier bibliographique datant de 1954 à 2008 et le synopsis des résultats intermédiaires d'une étude non comparative avec Monofer chez les patients en insuffisance rénale chronique ou en insuffisance cardiaque congestive.

J'ai évalué les données d'efficacité et les données de sécurité ont été évaluées par le CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) de Fernand Widal. Nous avons conclu qu'en l'état actuel, nous n'avons pas de données permettant de juger du rapport bénéfices/risques du produit. Comme vous l'avez vu, comme je vous l'ai dit tout à l'heure, le positionnement du dossier c'était en fait principe actif connu. Donc dossier complet et malheureusement dans le dossier la firme a fourni des dossiers concernant ferdextran qui existe c'est vrai depuis très longtemps. La firme précise aussi que le Monofer est un nouveau ferdextran qui est original et que par son poids moléculaire qui est plus faible, il y a une meilleure tolérance. Nous n'avons aucun élément dans le dossier qui nous permettait de juger du rapport bénéfice/risque du produit.

Donc nous avons rendu un avis de projet de rejet.

L'efficacité et la sécurité de ce ferdextran original n'a été comparé ni au ferdextran déjà commercialisé Ferrisat, ni par exemple au fer saccharose Venofer qui est sur le marché depuis très longtemps. Et à propos du Ferrisat, son rapport bénéfice/risque est actuellement en cours d'évaluation.

L'évaluateur de la pharmacovigilance va vous faire le point rapidement sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque de Ferrisat qui est donc le ferdextran qui est sur le marché depuis 2006.

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour. En fait, juste pour compléter. Ce n'est pas une réévaluation bénéfice/risque. C'est une demande au niveau européen d'une éventuelle réévaluation du bénéfice/risque de Ferrisat.

Donc en fait, il y a eu deux enquêtes à un an d'intervalle relatives au risque de réactions allergiques graves avec Ferrisat. Lors de la commission nationale de pharmacovigilance du 5 juillet 2011 a été présentée l'analyse concernant l'évolution à un an du taux de notification en France des réactions allergiques avec les fers injectables. Elle faisait suite à l'analyse présentée lors de la commission nationale de pharmacovigilance du 26 janvier 2010 qui avait conclu à un taux de notification en France de réactions allergiques nettement supérieur au Ferrisat comparativement au fer saccharose. Les résultats présentés lors de cette dernière commission nationale confirment le risque de réactions allergiques notamment graves, risque supérieur avec Ferrisat, comparativement au fer saccharose.

Les risques pour le fœtus liés à l'utilisation de Ferrisat chez la femme enceinte ont également été soulignés. Ces risques sont liés à la libération de prostaglandines en cas de réaction allergique après administration de Ferrisat, ce qui conduit à une hypertonie utérine.

Donc la commission nationale s'est prononcée en faveur des propositions du rapporteur à savoir la nécessité de contre-indiquer Ferrisat chez les femmes enceintes et également une demande de réévaluation du rapport bénéfice/risque du Ferrisat au niveau européen, en fonction des différentes indications.

Donc nous avons informé l'Etat membre de référence qui est le Danemark pour Ferrisat. Nous avons présenté les résultats de cette seconde enquête lors du groupe de travail européen de pharmacovigilance qui s'est tenu les 18-20 juillet derniers. Donc le dossier sera revu au prochain groupe européen de pharmacovigilance en octobre, c'est-à-dire le 17 octobre.

M. VITTECOQ : 17 octobre c'est bientôt. D'accord.

Mme BONGRAND : Petite réflexion : comment se fait-il qu'on ait aussi peu de différence entre Monofer et Venofer au niveau de la dénomination ? D'habitude il y en a, on n'a pas au moins trois lettres différentes, obligées parce que... ? Bon s'il y a un risque de confusion ce n'est pas très grave parce que c'est la même...

Evaluateur de l'Afssaps : Je vais remonter l'information à l'unité qui s'occupe des dénominations.

M. VITTECOQ : Je crois que c'est trois lettres la différence.

M. ARMENGAUD : Ce ne sont pas des lettres mais des syllabes.

M. VITTECOQ : Non ce sont des lettres, je crois que ce sont des lettres. Enfin on va regarder.

M. REVEILLAUD : Que veut dire anémie absolue ? Qui est employé effectivement dans le texte.

M. DOUCET : Ce n'est pas une anémie relative.

M. VITTECOQ : C'est tout à ton honneur d'avoir décelé ça. Mais il faut, M. Morelle, on va éclaircir ce que c'est que l'anémie absolue.

M. REVEILLAUD : C'est peut-être le seuil en dessous duquel on transfuse, d'hémoglobine en dessous de huit. Non, c'est peut-être ça ? Un taux d'hémoglobine. Il faudrait le préciser.

M. VITTECOQ : Parce que la transfusion, elle est liée à la tolérance de l'anémie surtout. Ok. Suite après c'est qui ?

▪ **Médicaments dérivé du sang et dérivé immuno-transplantation**

Evaluateur de l'Afssaps : Bonjour, c'est pour Artiss. Des solutions pour colle, des solutions de colle biologique. Ça a été autorisé en 2009 dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle et sachant que les dons qui entrent dans la composition de ce produit sont des dons rémunérés donc on a une AMM dérogatoire qui doit être renouvelée tous les deux ans. Donc là il s'agit d'une demande de renouvellement biennale qui est déposée au niveau national. Ces spécialités ne sont pas commercialisées en France et le dernier renouvellement datait de fin 2010 et avait été évalué par le pays de référence donc l'Autriche et n'a pas soulevé de problème particulier en termes de pharmacovigilance. Donc la pharmacovigilance a conclu que pour l'instant il n'y avait pas de souci qu'on pouvait octroyer le renouvellement pour cette spécialité.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'on est tous d'accord ?

Mme DENNINGER : S'il vous plaît ! A propos des colles biologiques contenant de l'aprotinine. Je voudrais faire remarquer qu'il y a toujours de l'aprotinine dans ces colles alors qu'il n'est pas du tout prouvé qu'elle soit indispensable pour permettre le maintien du caillot hémostatique. D'autre part l'utilisation de l'aprotinine en thérapeutique comme antifibrinolytique, antihémorragique a été suspendue du fait des risques cardiovasculaires et rénaux qu'on a observés, les effets indésirables pardon chez les patients de réanimation. Alors bien sûr, les risques rénaux et cardiovasculaires pour la colle, non ! Mais il persiste le risque anaphylactique et il y a un risque de sensibilisation chez ces patients chez lesquels ces colles peuvent être utilisées successivement pour diverses petites interventions chirurgicales en ophtalmo, en ORL. Et donc question collatérale, où se fournissent-ils l'aprotinine maintenant, qu'elle est supprimée pour l'usage thérapeutique ? Parce que quand on voyait les dossiers, c'était aprotinine à usage thérapeutique mais maintenant ? Et puis ce risque anaphylactique il perdure alors qu'il n'est pas du tout justifié. Bien sûr, les firmes disent que l'aprotinine, ça permet de maintenir le caillot qui reste plus longtemps mais ça marchera peut-être aussi bien sans aprotinine.

D'ailleurs certaines colles n'ont pas d'aprotinine Il existe même une colle autologue où il n'y a rien du tout, qui marche très bien.

M. CLAUDE : Bayer a supprimé sa vente d'aprotinine, c'était à peu près le seul producteur mais l'aprotinine continue d'être fabriquée par des tas de firmes aux Indes, en Chine. On peut s'en procurer sur internet sans aucune difficulté.

Mme DENNINGER : Voilà, c'est une remarque. Il y a un risque de sensibilisation non négligeable qui n'est pas tellement exploré en fait sur l'utilisation répétitive des colles.

M. VITTECOQ : Qu'est-ce que vous recommandez ?

Mme DENNINGER : Moi je pense que ce n'est pas la peine de mettre de l'aprotinine dans les colles mais ça va faire hurler les fabricants de colle. Ça marche très bien, ça peut très bien marcher sans colle. On a un inhibiteur de l'activateur du plasminogène en circulation. Le maintien de ce caillot hémostatique, disons artificiel, est suffisant pour empêcher de saigner. Après les processus physiologiques se mettent en place. Il n'y a pas besoin que ce caillot dure 6 mois. Ce n'est pas du tout justifié que rajouter de l'aprotinine. Ça rajoute. La colle autologue, Macopharma a mis au point un système qui permet à partir de plasma autologue de faire une colle biologique. Ils n'y rajoutent pas d'aprotinine.

M. VITTECOQ : Ça figurera à notre compte rendu et je vais demander à ce qu'en interne, on réfléchisse à cette question.

M. CLAUDE : Quand même, l'aprotinine est toujours vendue par les marchands de réactifs, de laboratoire aussi. Donc c'est une autre possibilité de contourner...

▪ Médicaments de prescription médicale facultative

M. LIARD : Je n'ai qu'un dossier mais il nous a posé quelques petits soucis tout de même. C'est CIM65. Alors c'est de l'extrait sec d'*actea grap cimucifuga racemosa* en latin, qui est paraît-il un très beau cierge d'argent qui pousse en l'est de l'Amérique. Ce produit nous a été demandé au groupe PMF au début de janvier 2010. Les dates sont un petit peu importantes. C'est un dossier dans l'indication amélioration des symptômes climatériques, selon la procédure d'usage médicale bien établie.

On avait regardé ce dossier-là qui ne nous avait pas convaincu, d'autant plus que les experts de cette maison avaient déjà étudié ce dossier dans le cadre de l'inscription de cette plante à la monographie européenne et avait formulé des objections majeures sur plusieurs points.

C'est un mode d'action qui n'est pas élucidé. Les études d'efficacité qui sont fournies l'ont été avec des formes et des doses tout à fait variées. Il y a peu d'études en double aveugle. Il y a eu plusieurs études versus placebo qui ne sont pas concluantes. Il y a enfin une assez forte suspicion d'hépatotoxicité de la substance. Enfin, on ne sait à peu près rien concernant le risque de traiter des femmes ayant eu éventuellement des tumeurs œstrogéno-dépendantes. Le rapporteur allemand de ce dossier d'ailleurs avait admis un risque plausible pour les femmes qui avaient un antécédent de cancer du sein. Si bien que quand on a vu ce dossier-là, on s'est interrogé, on n'était pas extrêmement favorable mais in fine, le *cimicifuga racemosa* a été inscrit à la monographie européenne dans cette indication de trouble climatérique. On nous a donc dit que nous étions priés de bien vouloir accepter ce dossier-là.

Finalement, nous avons préféré recueillir aussi l'avis du groupe DEUG qui a examiné ce dossier en se disant qu'avec deux groupes on se tiendrait chaud et qu'on pourrait avoir plusieurs avis sur ce sujet.

Le groupe DEUG a eu un avis assez identique, complètement identique au nôtre, concluant qu'il était bien difficile d'admettre que ce traitement (avec des larges zones d'ombre et probablement peu efficace) puisse

se substituer aux traitements hormonaux substitutifs de la ménopause dont on connaît les risques et les imperfections mais qu'on peut tout de même essayer de maîtriser, compte tenu des données que l'on a et puis probablement avec une moindre hépato toxicité.

Ceci nous a donc conduit au groupe PMF du 7 avril à faire un projet de rejet qui est, peut-on dire, commun avec celui du groupe DEUG. Reste que probablement le groupe plante puisqu'il y a une conformité à la monographie européenne acceptera la mise sur le marché de ce produit mais je laisse les gens du groupe plante s'exprimer sur ce sujet.

Pour ce qui nous concerne, on vous propose un projet de rejet sur ce dossier.

M. GUILLEMAIN : Oui je comprends effectivement tout à fait les arguments qui ont été évoqués aussi bien par le groupe PMF que par le groupe DEUG. Mais je crois que ça pose et on l'avait déjà abordé au cours d'une autre demande, ça pose clairement le problème de la recevabilité des monographies qui sont éditées par le groupe ad-hoc plante au niveau de l'Europe puisqu'effectivement, ce groupe a pris en compte un certain nombre de plantes et délivre des monographies qui sont opposables aux industriels. Alors dans ce cas précis, c'est une monographie qui a débuté en 2008 et qui s'est achevée en novembre 2010 et pour laquelle effectivement la France a émis une objection majeure en 2009. Ceci étant, cette monographie est sortie en 2010. Je crois que la question qu'il faut se poser et là je ne l'ai pas retrouvé tout à fait dans l'argumentation, c'est de savoir si le laboratoire répond en terme d'exigence par rapport à la composition de son extrait, par rapport à la posologie et par rapport aux indications. Or quand on regarde effectivement cet ensemble d'éléments, il me semble que ces conditions-là sont réunies et que même si les argumentations qui sont formulées par les différents groupes de travail de l'Afssaps sont tout à fait recevables, moi je m'interroge vraiment sur le fait de s'opposer à une monographie qui a une existence officielle et qui est celle sur laquelle s'appuient les industriels.

Mme GAYOT : Une monographie ça ne donne jamais une indication thérapeutique. C'est une qualité pharmaceutique.

M. GUILLEMAIN : Non, je suis désolé, la monographie elle est basée sur deux niveaux : l'usage traditionnel et là il y a des règles du jeu c'est-à-dire 30 ans dans le monde et 15 ans dans l'Europe et l'usage médical bien établi, c'est comme ça, après on accepte ou on n'accepte pas. Dans la monographie il y a un certain nombre de choses qui sont établies. Sur l'usage médical établi, moi je pose la question. Il y a cette monographie, on peut tout à fait la contester effectivement, mais cette règle du jeu, elle est, me semble-t-il, opposable. Peut-être me trompais-je ?

M. VITTECOQ : En tout cas, sur la forme du médicament, ce qui est proposé-là, il y a un consensus de vos deux groupes. Ça au moins c'est clair. Et j'imagine que, enfin je vous pose là question à vous tous, vous êtes tous d'accord avec l'avis des deux groupes ? Il n'y a pas d'avis divergents. Après il y a effectivement la question de la monographie des plantes, bien sûr.

Mme GAYOT : Quand une monographie est acceptée à la pharmacopée, ça veut dire que la matière première a déjà été utilisée dans un médicament. Mais derrière, il n'y a pas d'indications thérapeutiques. La monographie a pour objectif de définir la qualité de la matière première. Pas plus.

Evaluateur de l'Afssaps : Non, en fait je voulais préciser que c'est une optique de monographie en fait. Ce sont les monographies plantes au niveau de l'EMA, voilà. Ce ne sont pas les mêmes en fait.

M. GUILLEMAIN : Je suis désolé. Je suis tout à fait d'accord sur le fait qu'effectivement il y a des monographies au niveau de la qualité. Maintenant, il y a un groupe ad-hoc au niveau de l'Europe. Alors encore une fois, on peut tout à fait contester ce groupe ad-hoc, moi je n'ai pas d'éléments qui indiquent que la demande n'est pas conforme à la monographie.

M. CLAUDE : Ce n'est pas un groupe ad-hoc, c'est l'équivalent du CHMP pour les plantes.

M. GUILLEMAIN : Tout à fait M. Claude. Donc là il y a clairement des indications, il y a une indication qui est donnée dans le cadre. Sur cette plante-là, il n'y a pas d'usage traditionnel. Il y a simplement un usage médical bien établi avec une indication, une posologie et un certain nombre d'exigences. encore une fois, ça vaut ce que ça vaut, mais moi je m'interroge sur l'existence de cette monographie sur laquelle s'appuie l'industriel et encore une fois les arguments qui sont avancés par rapport au projet de rejet que je ne conteste pas. Mais quelle est l'adéquation entre les arguments du rejet et les critères de la monographie ?

M. DOUCET : En quelques points. D'abord, l'usage de ce médicament repose uniquement sur l'utilisation traditionnelle de cette plante. Donc il y a de l'utilisation traditionnelle en-dessous. Il n'y a pas que de l'usage médical bien établi.

Deuxièmement, on ne sait pas comment ça marche.

Troisièmement si ça marche, puisque les études d'efficacité ne tiennent pas la route, dans ce cas-là il ne fallait peut-être même pas qu'ils fassent d'étude d'efficacité puisqu'ils étaient traditionnellement.

Et quatrièmement, il y a un fort signal sur un risque d'hépatotoxicité. Alors je pense qu'à partir de là, on a quand même un bénéfice/risque qui n'est pas... Il n'est pas négatif. Il est hyper négatif.

M. VITTECOQ : Soyons clair que pour la forme médicament, donc il y a un consensus-là. La question qui est posée effectivement c'est sur l'utilisation plante. Moi j'entends nos débats qui vont être de toute façon retranscrits, ne serait-ce que dans la sécurité, c'est quelque chose qui doit remonter vers l'Europe et de toute façon en interne on peut communiquer. La direction générale ici peut communiquer sur les risques potentiels de cette plante.

Je ne sais pas. Ce n'était pas en tout cas l'ordre du jour aujourd'hui.

M. LIARD : Si c'est juste après là. Dans notre dossier, j'ai lu ça quelque part.

M. VITTECOQ : C'est la version, l'analyse par le groupe plante. C'est ça la question.

M. LIARD : C'est page 667. C'est une mesure d'instruction. Voilà. 18 mars 2010, mais je n'ai pas trouvé pourquoi ?

Evaluateur de l'Afssaps : Normalement ils se prononcent sur l'aspect qualité uniquement.

Mme GAYOT : En prenant en compte la réglementation. Ils savent que c'est sur la liste.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui normalement voilà. Mais en fait, ici il y avait une réflexion à l'agence sur comment se positionner par rapport à ces monographies européennes. On a considéré que si la France avait émis des objections majeures au cours de l'examen de ces monographies européennes mais qu'elles n'avaient pas été suivies, ce qui est le cas pour cimicifuga, on se devait de passer le dossier médicament dans des groupes de travail spécifiques et pas uniquement en groupe plante qui effectivement aurait délivré en suivant la monographie une AMM. Donc là, on était typiquement dans ce cas-là où on devait le regarder en groupe de travail et on considère qu'on peut mettre un projet de rejet.

M. VITTECOQ : Dire donc que c'est ce qui a été fait.

M. Biour, vous pouvez nous éclairer sur l'hépatotoxicité ?

M. BIOUR : C'est une hépatotoxicité qui est... Beaucoup de plantes, il y a de plus en plus de plantes qui sont susceptibles d'entraîner des atteintes hépatiques. Celle-là en fait partie. Il y a des moyens de leur demander de montrer le potentiel hépatotoxique de la plante en préclinique.

M. GUILLEMAIN : Il y a eu des études.

M. BIOUR : Là, il suffit de leur demander ça.

M. GUILLEMAIN : Il y a eu des études, après je ne sais pas quelle est la valeur. Il y a eu des études je crois six mois qui ont été faites chez les rongeurs et après voilà.

Evaluateur de l'Afssaps : Ça normalement, ça a été examiné par la préclinique, ici à l'Afssaps. La préclinique demandait juste un test d'Ames qui manquait. Voilà, la cancérogénicité. Mais c'est tout ce qu'ils ont demandé en plus.

M. VITTECOQ : Nous en tous cas on demande...

M. BIOUR : On peut les coincer leur demander si elle est faite aussi en culture, et tout et ce qu'il faut.

M. DOUCET : Si on demande ça veut dire qu'on repart encore dans un nouveau cycle. Nous, on disait rejet.

M. VITTECOQ : Non mais c'est rejet de la forme médicament. Il y a deux débats.

Il y a débat du médicament donc ce rejet pour le médicament, je crois qu'il y a un consensus et on l'a voté donc sur le fond c'est rejet pour le médicament.

Maintenant, il y a la forme plante et donc pour la forme plante, je crois que tout notre débat avec ces verbatims va permettre en interne de faire évoluer le dossier.

Evaluateur de l'Afssaps : Je ne sais pas quelle forme plante il pourrait y avoir pour ce... Parce que les firmes qui vont déposer, ils vont déposer des dossiers médicament, usage médical bien établi en ligne avec la monographie européenne. A priori, ils ne vont que se positionner dans ce créneau-là.

M. GUILLEMAIN : C'est un extrait sec. A partir du moment où cet extrait sec est nommément cité dans le document. Qu'est-ce qu'on fait ?

M. LIARD : Ce n'est plus une plante.

M. VITTECOQ : Donc pour l'instant, il n'y a pas de dossier plante. C'est ça que je comprends en fait.

M. LIARD : C'est un projet de rejet mais je crois qu'il faut maintenir le projet de rejet sur ce médicament avec les arguments qui sont développés et qui reprennent tout ce qui a été donné là, page 594-595 où on a développé tous nos arguments de rejet. On verra bien comment la firme va répondre à ce projet de rejet. On a donné l'hépatotoxicité comme un des arguments, « une toxicité hépatique du cimucifuga ne doit pas être exclue ». Donc il faut qu'ils répondent sur ce sujet-là.

M. VITTECOQ : Bon bien. Après, M. Morelle c'est qui ? Catherine ?

▪ **Médicaments rhumatologie et antalgie (suite)**

Evaluateur de l'Afssaps : Oui, j'étais à une autre réunion, j'aurai voulu pouvoir vous parler de Methotrexate Diamed qui est un rejet à la fois sur la forme et sur le fond. Etant donné qu'il y a une proposition là d'un dosage qui ne correspond pas du tout à la posologie utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde. A 30 mg alors que le maximum c'est 25 mg. On ne sait toujours pas, il y avait eu des rejets au niveau pharmaceutique et finalement, c'est la seule forme qui serait acceptable au niveau pharmaceutique mais qui ne convient pas au niveau clinique.

M. VITTECOQ : Pourquoi font-ils une demande avec un dosage différent ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je crois que c'est assez clair... Dans le compte rendu, c'est incompréhensible. Déjà deux fois, on leur a demandé de, parce qu'au départ ils ont en fait déposé une forme à 25 mg/ml mais qui a été refusé par le pharmaceutique.

M. VITTECOQ : Qu'ils demandent une forme à 40 mg ou je ne sais pas. On verra. D'accord. Ok. Merci

▪ **Médicaments pneumologie, ORL et ophtalmologie**

Evaluateur de l'Afssaps : Flolan donc. Je crois que c'est à la page 669 du document. Le Flolan c'est de l'époprosténol par voie injectable intraveineuse en perfusion continue, indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Nous avons une demande du laboratoire Glaxo, titulaire de l'AMM qui veut modifier son résumé des caractéristiques du produit pour mise en harmonisation avec le "core data sheet" interne. La demande ne porte globalement pas à grande discussion je pense.

Il s'agit, dans le 4.4, de mettre une mise en garde concernant le fait que la survenue d'œdème pulmonaire au cours de l'instauration ou de la phase d'ascension de doses peut être révélateur d'une maladie veino occlusive sous-jacente. Ce qui n'est pas une nouveauté en soi puisque dans le RCP actuel à la rubrique contre-indication, il est déjà mentionné que toute suspicion de maladie veino occlusive est une contre-indication à la mise en route d'un traitement par Flolan puisque justement il y a un risque d'œdème pulmonaire et ce qui peut être délétère voire fatal. C'est donc juste une petite phrase de plus dans la rubrique 4.4.

Puis dans la rubrique Grossesse, le laboratoire met à jour les données, à la fois pour s'harmoniser avec les recommandations européennes sur la rédaction de cette rubrique, et aussi pour inscrire un libellé qui serait le même dans tous les pays. Il rajoute une petite phrase sur la rubrique fertilité, (qui n'était pas documentée puisqu'elle ne faisait jusqu'ici pas partie des recommandations), en disant que les données des études chez l'animal n'ont pas révélé d'effets délétères sur la fertilité.

J'ai oublié de préciser : tout le dossier de demande a bien sûr été soumis préalablement au groupe de travail Grossesse; il faudra d'ailleurs archiver son relevé d'avis dans les fichiers de la commission..

Le libellé actuel sur la grossesse tel qu'il figure dans l'AMM dit que le produit doit être utilisé uniquement si besoin en fonction du bénéfice/risque compte tenu de l'absence de données cliniques humaines étudiant l'effet sur la grossesse chez l'Homme. En sachant que les études réalisées à l'époque, chez l'animal, rat et lapin, n'avaient rien montré de spécifique. Elles étaient certes faites par voie sous-cutanée mais il n'y avait pas été retrouvé d'éléments délétères. Donc, le groupe Glaxo, pour harmonisation avec son "Core Data Sheet", demande un libellé mentionnant que le produit du fait de l'absence de données humaine ne soit pas recommandé pendant la grossesse. Le groupe grossesse, propose de ne pas retenir la demande du labo, compte tenu de l'intérêt du produit dans cette pathologie. La probabilité de cette administration reste en pratique tout de même très faible dans ce contexte où, comme chacun sait, la grossesse est très difficile et n'est pas recommandée. Mais, comme inscrit dans les recommandations, si une femme souhaite néanmoins absolument malgré les risques poursuivre une grossesse, et qu'elle le peut, l'époprosténol peut faire partie de l'arsenal thérapeutique. C'est ce qui correspond à la pratique d'aujourd'hui dans ces

situations qui restent exceptionnelles. On a donc plutôt l'impression que le laboratoire ouvre un peu le parapluie et le groupe Grossesse n'est donc pas favorable à sa demande pour inscrire " n'est pas recommandé au cours de la grossesse" dans la rubrique grossesse.

Le groupe pneumo bien sûr a suivi l'avis du groupe de travail Grossesse puisque l'utilisation d'époprostenol dans les rarissimes grossesses correspond à ce qui est fait depuis longtemps en pratique clinique, et qu'il n'y a pas d'éléments péjoratifs nouveaux. Il est d'accord pour maintenir donc l'information actuelle, à savoir, la liberté pour le médecin de décider au cas par cas dans le cadre d'un contexte individuel et selon l'état clinique du patient. Il adopte donc le libellé proposé par le groupe grossesse mentionnant que l'administration de l'époprostenol est "envisageable" au cours de la grossesse.

Ensuite, un petit paragraphe sur l'allaitement qui en gros n'apporte pas beaucoup de changements. Simplement, le groupe grossesse n'ayant pas vraiment fait de recommandation dans ce paragraphe compte tenu de l'absence de données dans le lait maternel, on préfère quand même, là, pour le coup, dire que l'allaitement est déconseillé, en cas de traitement par l'époprostenol compte tenu du fait qu'il n'y a aucune donnée sur le passage dans le lait et qu'un éventuel passage chez un enfant qui allaite, encore une chose rarissime dans le contexte...

M. VITTECOQ : Ce n'est pas l'enfant qui allaite, il tète.

Evaluateur de l'Afssaps : oui, excusez moi, ..je voulais dire "qui tète"... donc, le Flolan du fait de son effet vasodilatateur très puissant pourrait être très mal toléré chez le nouveau né et on préfère la recommandation de ne pas allaiter. Ce qui a priori, suivant l'avis du groupe d'experts, peut en pratique être bien accepté par les femmes ayant réussi à mener leur grossesse à terme et si le Flolan doit être poursuivi.

En gros, on reste à peu près sur le même libellé que ce que l'on a actuellement. Mais, je pense que ça ne pose pas de problème.

M. VITTECOQ : M. Armengaud était d'accord. Ici on apprend toujours plein de choses mais quand même les enfants n'allaitent pas encore.

Ok, il nous reste...

▪ Plantes - homéopathie

M. MORELLE : Les plantes et l'homéopathie, s'il vous plaît, d'abord. Plantes homéo d'abord.

M. VITTECOQ : Plantes homéo, d'accord.

Evaluateur de l'Afssaps : Alors bonjour. Pour l'homéopathie, j'ai beaucoup de sursis en statut en toxicologie.

M. VITTECOQ : Si les plantes il n'y a pas de questions. C'est approuvé.

▪ Génériques

M. VITTECOQ : Le groupe générique. Mme Andrieu me disait qu'il n'y avait pas de problème particulier.

Il y a juste un point où j'attire votre attention, c'est l'imipenem/cilastatine et ses génériques. Le groupe est favorable mais l'AMM reste sous le coude à l'heure actuelle, compte tenu de la réflexion que l'agence mène sur ces génériques issus de la bio fermentation particulièrement dans le domaine des anti-infectieux. Et j'avoue sur un antibiotique particulièrement sensible qu'est l'imipenem à l'heure actuelle. Je ne sais pas si vous êtes au courant de la gravité qui est causée par ces émergences de souches résistantes productrices de carbapénèmases qui sont un vrai problème de santé publique et une face émergée d'un iceberg dont on ne soupçonne pas qu'est-ce qui va arriver.

Ce qui est très curieux puisque moi je suis confronté à ces patients-là, j'en ai à l'heure actuelle deux dans mon service. Ce sont des patients qui viennent de l'étranger, souvent de pays où je ne suis même pas sûr qu'il y ait l'imipenem d'ailleurs. Je me demande vraiment comment ils ont produit ces souches-là. En tout cas il y a une très forte inquiétude parce que quand on voit les antibiogrammes de ces souches-là. Heureusement c'est essentiellement du portage, mais on se demande comment on le traiterai s'il y avait... sur une greffe cardiaque par exemple. Donc cet antibiotique sacré dans l'histoire du médicament qui est l'imipenem, le voir générique est peut-être n'être pas sûr des... je trouve que c'est bien d'être prudent.

M. MORELLE : Je vais noter que pour la galantamine biogaran, M. Claude est sorti de la salle ou va sortir de la salle.

Ensuite il y a eu Cliptol. Alors Cliptol je ne sais pas si on l'a vu. Oui Cliptol c'est à la fin, dans les traductions il faudrait que M. Biour et M. Claude sortent de la salle et enfin diamicron gelidium glicazide service biogaran, il faudrait que M. Claude sorte de la salle, s'il vous plaît.

M. VITTECOQ : On peut considérer que tous les autres produits ont été... tous les autres comptes-rendus sont approuvés. Merci beaucoup.

MEMBRES PRESENTS :

Président :
M. Daniel VITTECOQ

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

<i>MEMBRES TITULAIRES</i>	<i>MEMBRES SUPPLEANTS</i>
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M Serge BAKCHINE	
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jean-François BERGMANN	
	M. Jean Dominique DE KORWIN
M. Michel BIOUS	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Michel DETILLEUX	
M. Bernard DIQUET	
M. Jean DOUCET	
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. Christian JACQUOT	
M. François LIARD	
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	M. Michel GUERBET
M. Charles MASSON	
	Mme Marie-Christine DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	
M. Jean-Michel WARNET	
<i>REPRESENTANTS DES ACADEMIES</i>	
M. Jean-Paul GIROUD	M. Jean-Paul TILLEMENT
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN

Membres de droit

Le Directeur: Monsieur Dominique MARANINCHI
Monsieur Jean GARDETTE (pour les points 1 à 4)
Monsieur Pierre DEMOLIS (pour le point 5)
Monsieur David MORELLE (pour les points 6 et suivants)

DOSSIER :
**Réévaluation du bénéfice-risque chez l'enfant et l'adolescent des spécialités
à base de métoclopramide**

Mme S. LATES (CRPV de Strasbourg)