

## Commission d'AMM du 31 mai 2012 VERBATIM

La séance est ouverte à 9 heures et 7 minutes.

**M. VITTECOQ** : On commence. On a le quorum. Merci d'être là.

Les liens d'intérêt pour la séance ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Comme à chaque fois, je les rappellerai au fur et à mesure du déroulement de la séance.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission numéro 519 du 10 mai 2012**

**M. VITTECOQ** : L'approbation du procès-verbal, est-ce qu'il y a des commentaires ?

C'est approuvé.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 21 au 24 mai 2012**

**M. VITTECOQ** : M. LECHAT, vous nous parlez du *Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)* ?

**M. LECHAT** : Retour des dossiers du *CHMP* : lancement d'arbitrages européens méthysergide et Evicel. Méthysergide, c'est nous qui l'avons lancé. C'est sur le Désernil. C'est le dossier dont vous avez discuté à la dernière commission pour le traitement dans la migraine et une révision du bénéfice / risque, compte tenu des complications sténosantes, avec proposition, de la France, de retrait et suspension de cette Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), compte tenu de l'absence de possibilité de prévention de la fibrose rétropéritonéale.

Le calendrier commence. C'est un des derniers arbitrages qui va être géré par le *CHMP*, dans la mesure où tous les autres arbitrages qui concernent des produits dont les AMM ne sont pas centralisées seront gérés par le nouveau comité qui est le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* qui commence en juillet. C'est un des derniers qui sera géré par le *CHMP*.

**M. VITTECOQ** : Quelle est la composition du *PRAC* ?

**M. LECHAT** : En gros, ça va être assez similaire à la composition actuelle du groupe de travail de pharmacovigilance du *CHMP* (puisque vous avez un groupe de travail pharmacovigilance du *CHMP*), avec un représentant par pays qui sera, officiellement, un représentant et probablement un *alternate* comme tous les comités de l'*European Medicines Agency (EMA)*. C'est un représentant par pays, avec les 27 pays. Il y aura quelques membres cooptés – je ne sais plus combien, mais probablement un peu comme le *CHMP*, vous avez quatre, cinq membres cooptés – qui sont nommés par l'*EMA*. Ce comité fonctionnera un peu comme le *CHMP*.

**M. VITTECOQ** : De façon régulière ? A la même fréquence ?

**M. LECHAT** : Quinze jours avant (c'est-à-dire deux semaines avant le *CHMP*) pour que le *CHMP* ait le temps de lire ce que le *PRAC* aura dit. En effet, le *PRAC* va s'occuper de toutes les procédures non centralisées avec le *Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures (CMD)* qui est le comité des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées. Pour les procédures centralisées, le *PRAC* reverra les aspects risques postAMM et donnera son avis. Le *CHMP* devra tenir compte de l'avis du *PRAC*. S'il est d'un avis contraire, il devra justifier sa position divergente.

**M. VITTECOQ** : On peut imaginer des situations où les deux ne sont pas d'accord. A ce moment-là, c'est la commission qui...

**M. LECHAT** : Normalement, c'est le *CHMP*, pour les centralisées, qui a le dernier mot.

**M. VITTECOQ** : Pour les centralisées ?

**M. LECHAT** : S'il n'est pas d'accord, c'est son avis qui prime. Simplement, c'est la Commission européenne, *in fine*, qui décide. Par conséquent, on verra comment ça va fonctionner. Ça va être intéressant de voir.

Evicel, ce n'est pas nous qui avons lancé cet arbitrage. C'est un arbitrage qui concerne des produits à base de thrombine dans les colles chirurgicales qui seraient mises sous forme de *spray*. C'est plus un problème de dispositif que de médicament. Il y a eu des embolies gazeuses avec ce système. De ce fait, il y a un arbitrage à cause de ces embolies gazeuses.

Sur les opinions favorables – c'est pour ça que je regardais tout à l'heure ; je crois qu'il y a une erreur parce que l'on a mis « opinion défavorable » ; non, c'est une erreur – ce sont des opinions favorables pour Protélos, Votrient et Zonegran. Ce sont des extensions d'indications. C'est marqué en dessous.

**M. VITTECOQ** : C'est marqué en dessous.

**M. LECHAT** : Il faut rayer « opinion défavorable » à la ligne Protélos, Votrient et Zonegran. C'est pour ça que j'étais quelque peu perturbé.

Bretaris et Eklira Genuair, ce sont des anticholinergiques à action prolongée, comme ceux qui sont déjà sur le marché et qui, là, sont dans l'indication du traitement au long cours dans la bronchite ou la bronchopathie chronique obstructive. C'est une pharmacologie assez connue de ces anticholinergiques qui sont donnés ou non en association aux agonistes bêta 2 adrénergiques. C'est un traitement au long terme chez les bronchopathes, avec surtout une évaluation sur la fonction pulmonaire, la spirométrie, la qualité de vie et les échelles cliniques de fonctions pulmonaires. Ce n'est pas une grande nouveauté. La discussion qui a eu lieu mais qui n'a pas été tranchée, c'est l'intérêt ou la relation entre la réponse initiale sur la résistance bronchique et l'effet à long terme. Normalement, on doit faire un test initial sur les résistances bronchiques. La question que l'on s'est posée, mais à laquelle on n'a pas pu répondre clairement parce qu'il n'y avait pas les données pour, c'est : y a-t-il une relation entre l'effet chronique à long terme et la réponse initiale ou le test de levée de l'amélioration des résistances bronchiques chez ces patients ? Autrement dit, le test de réversibilité de la résistance bronchique, est-ce qu'il a une valeur prédictive ou pas ? Ce n'est pas clair. L'AMM, ceci étant, a été donnée.

**M. DIQUET** : Une question : est-ce qu'il y a eu des études sur anticholinergiques plus corticoïdes ?

**M. LECHAT** : Je ne crois pas, c'est dans la...

**M. DIQUET** : Il a été évoqué : anticholinergiques plus bêta 2. Cependant, qu'est-ce que...

**M. LECHAT** : Là, on est dans la bronchite chronique. On n'est pas dans l'asthme. Il ne me semble pas. C'est surtout en association avec les agonistes bêta. Je vérifierai parce qu'il y a sûrement quelques patients qui ont dû en recevoir. Généralement, il ne me semble pas.

Inlyta, c'est l'axitinib. C'est dans le traitement du cancer du rein métastatique. C'est un anti *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* supplémentaire, *proteins kinase*, un inhibiteur de protéines kinases *antiendothelial growth factor*, avec un bénéfice modeste sur le temps de progression de la tumeur, une amélioration de deux mois sur la *progression-free survival* et sans amélioration de la survie. Là, on commence, dans le cancer du rein, à avoir beaucoup de traitements. Je dois dire que ça devient assez complexe pour ce qui concerne la stratégie thérapeutique. Le libellé de l'AMM proprement dit est le traitement des patients atteints de cancer du rein métastatique après échec des traitements avec, soit le sunitinib, soit une cytokine (les cytokines, ce sont les IL2 ou les interférons). On commence, dans le cancer du rein, à avoir tout un panel de traitements. Là, l'AMM a été donnée sur cette modeste amélioration de *progression-free survival*.

**M. VITTECOQ** : Il est en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) celui-là ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Il est en ATU nominative. Cependant, il y a un problème de positionnement puisque les gens arrivent en énième ligne en ATU, alors que les données sont simplement après sunitinib ou cytokine.

**M. ALBIN** : La particularité de sunitinib dans l'étude est que je crois que c'est tout de même le premier qui se compare à un médicament actif, en l'occurrence Nexavar (sorafénib), et que les autres on n'avait pas fait, non ?

**M. LECHAT** : Oui, tout à fait. Cependant, deux mois de progression, c'est vrai que.... Je ne sais pas si c'est le seul qui s'est comparé...

**M. ALBIN** : C'est un des premiers qui, il me semble, s'est comparé à un médicament actif, Nexavar. Par ailleurs, je crois qu'il y avait des données de qualité de vie ; ce qui n'est pas toujours le cas. Dans cette situation, c'est tout de même un point important. Néanmoins, il faudrait revoir.

**M. VITTECOQ** : D'accord.

**M. LECHAT** : Je reviens sur Fycompa (perampanel) puisque j'ai retrouvé ma fiche. C'est un traitement. C'est un antagoniste des récepteurs au glutamate qui a une indication à des doses de 4 à 12 mg/j chez les patients épileptiques âgés de plus de 12 ans. C'est un traitement en *add-on* chez les patients qui ont déjà un traitement antiépileptique. C'est un médicament de plus dans le traitement de l'épilepsie. J'en redirai un mot avec le Zonegran parce que l'on a eu tout un débat aussi sur le Zonegran, sur une extension d'indication dans l'épilepsie.

On a Jentadueto. Jentadueto est une énième combinaison d'une gliptine : la linagliptine avec la metformine. On a déjà plusieurs de ces combinaisons qui ont l'AMM et qui sont commercialisées. Le dossier a comporté, de manière standard, des comparaisons sur la glycémie et sur l'HbA1c par rapport à metformine, par rapport à l'administration, ou de gliptine seule chez les patients qui ne pouvaient pas avoir de metformine. En gros, c'est un dossier relativement classique qui est assez similaire aux précédentes associations qui apportent le bénéfice de donner ces deux prises de l'association, au lieu d'avoir à prendre deux fois la metformine plus la linagliptine. Il n'y a pas de révolution particulière.

Ce n'est pas tout à fait le cas du suivant qui est le Kalydeco. On va vous parler en ATU, dans la mesure où c'est l'ivacaftor. Là, c'est vraiment une innovation puisque c'est un traitement dans la mucoviscidose vis-à-vis de rares patients, mais qui ont une mutation précise du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)*. J'ai vu dans le dossier qu'il y a de très nombreuses mutations.

**M. VITTECOQ** : C'est sur les diapositives, non ?

**M. LECHAT** : Oui, on va le présenter. Je ne fais qu'une introduction. Il y a plusieurs centaines de mutations possibles dans la mucoviscidose. Là, ce traitement s'adresse à sept mutations, avec une amélioration du Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) très significative et une réduction des épisodes d'aggravation pulmonaire qui sont les deux critères principaux et avec, même, une amélioration de la prise de poids chez ces patients. C'est le premier traitement spécifique de la mucoviscidose. Malheureusement, ça s'adresse à quelques patients.

**M. VITTECOQ** : C'est orphelin de chez orphelin.

**M. LECHAT** : Oui, c'est ça. Annie, vous présenterez puisqu'il y a l'ATU de cohorte qui vient simultanément à ce dossier.

Novothirteen ( catridecacog). C'est le facteur XIII, en français. Le facteur XIII, là aussi, c'est une innovation puisque c'est le premier facteur XIII recombinant. En effet, jusqu'à présent, on a le facteur XIII extractible. L'intérêt de ce facteur XIII est l'intérêt du recombinant. On supprime le risque potentiel de transmission, notamment du potentiel prion ou potentiel...

**M. VITTECOQ** : Agent transmissible.

**M. LECHAT** : Agent transmissible. Le développement, c'est Novo Nordisk (qui est la compagnie scandinave) qui l'a fait. Le libellé de l'AMM est un traitement préventif des complications hémorragiques. C'est là un des points qui a quelque peu posé problème dans ce dossier – on était rapporteur de ce dossier – dans la mesure où le développement a montré... l'essai... C'est une maladie, tout de même, très rare. Le déficit congénital en facteur XIII est très rare. Ce sont quelques centaines de patients en Europe, pas beaucoup plus. Le développement n'a pas été extensif, bien évidemment, dans une maladie d'une si grande rareté. Ils ont surtout développé pour la prévention des complications hémorragiques. Ils ont démontré, par rapport à une incidence attendue (une comparaison historique, une incidence théorique) de complication, que ce traitement au long cours réduisait de manière satisfaisante la fréquence des complications hémorragiques. Simplement, ils n'ont pas étudié l'effet de ce médicament dans le traitement des complications hémorragiques à vie, si bien que l'on se retrouve dans une situation, en pratique, clinique qui n'est pas simple, dans la mesure où les patients, s'ils prennent ce traitement au long cours, que va-t-il se passer lorsqu'il va y avoir une complication hémorragique ?

Là, on a demandé une étude complémentaire, à la firme, de documenter l'efficacité et le rapport bénéfice / risque de l'utilisation de ce traitement lors des complications hémorragiques. En effet, il est difficilement concevable de demander aux patients de garder en permanence deux produits différents. Ils

risquent de se mélanger. Les doses ne sont pas les mêmes. C'est assez complexe. A l'évidence, en pratique, ce traitement va être utilisé par les patients lorsqu'il va y avoir des complications hémorragiques.

C'était ça le point le plus difficile du traitement. De plus, compte tenu de la rareté de la maladie, de l'impossibilité de tester beaucoup de doses et de faire beaucoup de manipulations, la justification de la dose n'a pas été complètement satisfaisante. On a demandé à la firme des compléments de pharmacocinétique parce que la durée d'action de ce produit est tout de même assez longue.

Par ailleurs, c'est un traitement par injection sous-cutanée. Il y a toute une discussion sur la fréquence des injections. Là, c'est tous les mois. Il aurait été peut-être mieux d'avoir une injection tous les quinze jours. C'est cette discussion-là. On a demandé à la firme, en postAMM, des compléments d'information sur la cinétique.

**M. BOUR :** Juste une petite question : il y a beaucoup d'anticorps neutralisants ?

**M. LECHAT :** Les neutralisants, non. Il y a des anticorps contre le facteur XIII. Cependant, ils ne sont pas neutralisants. Ça, ça a été suivi aussi. Par ailleurs, c'est un des sujets de surveillance pour ce produit-là. Vous aviez une idée derrière la tête, ou... ?

**M. BOUR :** Non, c'est parce que c'est classique avec ce type de produit et que ça peut poser des problèmes chez certains patients.

**M. LECHAT :** Comme avec le facteur VIII. Cependant, avec le facteur XIII, là...

**M. BAUMELOU :** Dans un dossier pour une maladie d'une telle rareté, quel est le contenu clinique du dossier ? Qu'est-ce que ça représente : un essai, deux essais, des études observationnelles ? Combien de patients ?

**M. LECHAT :** Là, vous avez un essai avec une trentaine de patients.

**M. BAUMELOU :** C'est une étude observationnelle de 30 patients.

**M. LECHAT :** Quasiment.

**M. VITTECOQ :** Cependant, il a été désigné orphelin ?

**M. LECHAT :** Oui, bien entendu. Si vous voulez, vous n'avez pas d'essai. Ce n'est pas comparatif. C'est comparatif par rapport à une...

**M. BAUMELOU :** Non, c'est pour se rendre compte. C'est tellement en dehors de nos schémas habituels.

**M. LECHAT :** C'est un vrai orphelin, là.

C'est très rare. Je crois qu'il y a 30 patients en France. C'est de cet ordre-là.

Je passe directement aux extensions d'indications. Protélos (ranélate de strontium), c'est dans l'ostéoporose à risque de fracture chez l'homme. Je n'ai pas de détails sur le dossier.

Votrient (pazopanib), je n'ai pas non plus beaucoup de détails. C'est dans le traitement des sarcomes des tissus mous. C'est une extension d'indications du Votrient.

Zonegran (zonisamide), en revanche, il y a eu un débat intéressant puisque c'est un antiépileptique. C'est une extension d'indications. Là, il y a eu toute une discussion sur l'essai clinique qui a été fait versus la référence qui est la carmazépine. Cette indication est dans le traitement des épilepsies partielles, avec ou sans généralisation. L'étude a été réalisée chez des patients qui ont un diagnostic récent d'épilepsie.

Tout le débat a porté sur la carmazépine qui a l'indication.. Le groupe contrôle avait une réponse supérieure sur la fréquence des crises d'épilepsie, supérieure à celle qui était attendue, historiquement. Dans l'essai de phase III qui a été réalisé, le Zonegran était plutôt inférieur en termes de réponse, par rapport à la carmazépine. Cependant, dans les essais antérieurs, pour vous donner une idée, le taux de réponse était attendu à 50% de patients qui ne font plus de crise d'épilepsie pendant un an. Là, on se retrouvait avec un taux de réponse de la carmazépine de l'ordre de 75, 80%.

Toute la discussion était pourquoi –est-ce que l'on a eu ce changement d'efficacité de la carmazépine dans cette indication-là ? Est-ce qu'il fallait donner l'indication au Zonegran qui se retrouvait, finalement, presque inférieur (pas tout à fait) ? C'est pour ça qu'il y a eu toute une discussion – c'est pour ça que c'était intéressant – sur la bande de non-infériorité en clinique qui n'est pas forcément la même. Quand vous l'exprimez en pourcentage, c'était 12%. Que ce soit 20% ou 12%, en valeur absolue, ce ne sera pas la même si vous avez un taux de réponse estimé à 40% ou à 80%. Une réduction relative de 10% est acceptable si le taux de réponse initial est de 40%. Cependant, la différence devient, en valeur absolue, beaucoup plus importante si c'est 10% de 80%. C'était ça la discussion ; c'est-à-dire, lors de l'avis

scientifique, tout le monde a été d'accord sur la limite de non-infériorité (je crois que c'était 12%), en supposant un taux de réponse, dans le groupe contrôle, de 40%. Cependant, comme à l'analyse ce n'était pas 40% mais 80% de réponse dans le groupe contrôle, on se retrouve avec une différence d'évaluation de la non-infériorité qui était juste à la limite. C'était ça l'intérêt de cette discussion, et avec ce point (mais en général, du point de vue méthodologie) : comment établir les bandes de non-infériorité, a priori, quand on parle de ce type de réponse clinique ?

Finalement, on a donné un avis favorable à une assez large majorité, dans la mesure où c'était une énième possibilité thérapeutique chez ces patients difficiles à traiter, à équilibrer..

Point d'information sur Pradaxa. On est inquiet sur les complications hémorragiques de Pradaxa (dabigatran) dans la fibrillation auriculaire. A vrai dire, apparemment, les données épidémiologiques de surveillance ne montrent pas d'augmentation, voire une diminution de la fréquence ou de l'incidence des complications hémorragiques graves par rapport à ce qui a été observé dans les essais cliniques. Le bénéfice / risque reste positif. Simplement, il y a une information, un communiqué de presse qui a été fait par l'EMA qui est relayé aussi par l'agence française, en disant : « Un anticoagulant, ça risque de faire saigner. Il faut le rappeler. » Néanmoins, avec le dabigatran, apparemment, le bénéfice / risque reste favorable, avec, toujours ces problèmes d'adaptation au traitement chez le sujet âgé, insuffisant rénal. Je ne sais pas si Catherine voulait rajouter quelque chose.

**Evaluateur de l'ANSM** : Non, je crois que vous avez dit l'essentiel. Ce sont des médicaments, de toute façon, qui vont faire l'objet d'une surveillance. Fort heureusement, nous avons anticipé. Il y a un point, d'ailleurs, sur ces nouveaux anticoagulants qui va être diffusé prochainement par l'ANSM, sur la réalité, en particulier, de la surveillance de ces nouvelles molécules qui n'ont pas pour but de remplacer, de manière systématique, les antivitamines K. Leur juste place, par les prescripteurs, doit être trouvée et doit être portée à la connaissance des prescripteurs qui n'ont peut-être pas la réalité de toute la complexité du dossier européen, et en particulier de la sécurité d'emploi de ces molécules. Je crois que c'est important. L'Agence, en collaboration avec le service de communication, est en train de préparer un document qui sera communiqué. En effet, comme vous le savez, le lancement est assez proche.

Si je peux me permettre, je voulais rajouter un mot pour un autre dossier – en accord avec M. LECHAT – le Primpéran. Comme vous le savez, nous avons déclenché un arbitrage européen de revue des données des bénéfices et des risques pour cette molécule qui a été présentée à cette commission l'an dernier, compte tenu de la problématique de la sécurité d'emploi, que ce soit au niveau neurologique et au niveau cardiovasculaire, pour les voies injectables.

Il s'agit d'une révision des bénéfices et des risques. Nous sommes rapporteurs sur ce dossier, avec la Grande-Bretagne comme corapporteur. Il s'agit d'un premier tour ; nous nous sommes mis d'accord sur une liste de questions. Bien entendu, cette réévaluation se fait dans toutes les populations cibles, que ce soit chez l'enfant, l'adulte et le sujet âgé qui nous pose un problème majeur, en particulier compte tenu des troubles neurologiques et des dyskinesies tardives.

Chez l'enfant, il y avait – juste en deux mots, vous vous rappelez cela – un article 45 de revue des données pédiatriques qui s'est finalisé il y a un an et qui, bien entendu, a limité très drastiquement, en Europe, l'utilisation de cette molécule chez l'enfant (pour ne la réserver qu'aux nausées, vomissements postopératoire chez l'enfant et l'adolescent). Nous sommes allés au-delà de ces conclusions puisque la France souhaitait contre-indiquer, chez l'enfant de moins de 18 ans, l'utilisation de cette molécule. L'Europe ne suit pas spécifiquement cette position encore plus draconienne qu'a prise la France. Néanmoins, il y aura une discussion au niveau européen sur la place, *in fine*, que l'on accordera à cette molécule chez l'enfant.

Pour l'adulte, il est évident (et chez le sujet âgé) qu'il y a des indications que je qualifierais de « pas fantaisistes », mais qui ne sont pas étayées par des données suffisantes en termes de bénéfice et d'*evidence-based medicine* qu'il va falloir toiletter. Il y a des pays, en Europe – nous sommes très nombreux – où il y a des indications qui n'ont pas lieu d'être. De ce fait, d'un commun accord avec le corapporteur, nous avons demandé des données complémentaires pour pouvoir statuer définitivement – je pense, à l'automne – sur la place de cette molécule dans la prise en charge des nausées et vomissements.

Néanmoins, pour finir, je dirais que globalement, on s'orienterait... Disons que l'Europe n'est pas favorable à un retrait de l'autorisation de mise sur le marché de toutes les spécialités à base de métoclopramide, mais à une utilisation qui soit beaucoup plus restreinte et beaucoup plus encadrée de cette molécule qui, néanmoins, a encore une utilité (peut-être pas en première ligne, compte tenu de la mise sur le marché des cétrons (en particulier, tout ce qui est utilisé dans les nausées et vomissements postchimiothérapie)), et a néanmoins une place. Cette juste place doit être trouvée dans l'arsenal thérapeutique. C'est un premier retour. Cependant, nous en reparlerons, je pense, à l'automne.

Merci.

**M. BAUMELOU** : Est-ce qu'il y a du métoclopramide en Prescription Médicale Facultative (PMF) dans d'autres pays européens ? Il n'y en a pas en France, mais...

**Evaluateur de l'ANSM** : En France, non. Oui, il y a trois pays en Europe : Italie, Belgique et Luxembourg où, en effet, il existe des spécialités en *Over The Counter (OTC)*. C'est une des mesures, déjà, que nous avons préconisées comme conclusion de notre rapport, à savoir qu'il faut absolument que ce soit sur prescription médicale. Là, les trois pays concernés sont tout à fait au courant de nos conclusions, compte tenu de la sécurité d'emploi.

**M. BAUMELOU** : Ni Allemagne, ni Grande-Bretagne ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Belgique – qu'est-ce que j'ai dit ? – Luxembourg et Italie.

**M. BAUMELOU** : Belgique, Italie et Luxembourg.

**Evaluateur de l'ANSM** : Mais Grande-Bretagne, non. Pas à ma connaissance, M. BAUMELOU.

**M. REVEILLAUD** : M. LECHAT, à propos du Protélos, y a-t-il d'autres pays qui ont notifié une émergence des accidents thromboemboliques ?

**M. VITTECOQ** : C'est le débat que l'on a eu.

**M. REVEILLAUD** : Oui, mais est-ce que d'autres pays le notifient même de plus en plus maintenant que ça a été un peu compris et accepté ?

**M. LECHAT** : Vous faites allusion au débat chez la femme, là ? Oui. Ce débat avait été à peu près clos, dans la mesure où l'on a modifié le libellé des indications et des contre-indications chez les patientes à risque thromboembolique. Cependant, en termes de notification, est-ce qu'il y a eu, depuis, des informations complémentaires ? C'est ça votre question ? Non. A ma connaissance, il n'y a pas eu d'augmentation ni de réduction. Il n'y a pas d'information, en tout cas spécifique, depuis la conclusion de l'arbitrage qui a conclu en clarifiant les contre-indications chez les patients à risque thromboembolique.

**M. VITTECOQ** : D'accord. Merci beaucoup.

#### ▪ Demande d'ATU de cohorte - IVACAFTOR 150 mg comprimés pelliculés

**Evaluateur de l'ANSM** : On va vous exposer la demande d'ATU de cohorte d'ivacaftor dont le nom de marque est Kalydeco® qui a eu un avis favorable à ce *CHMP*. L'indication revendiquée, et qui est celle de l'AMM, est le traitement de la mucoviscidose chez les patients de plus de 6 ans et chez les patients qui sont porteurs de la mutation G551D.

Très rapide rappel de la mucoviscidose : c'est une maladie génétique qui touche, en France, une personne sur 4 300, qui atteint de nombreux organes (notamment, les poumons, le pancréas, les intestins) et qui, chez le petit, peut entraîner un retard de croissance. Les traitements actuels ne sont que des traitements symptomatiques : antibiothérapies, traitements substitutifs, notamment les extraits pancréatiques et les supports caloriques, des mucolytiques et en dernier recours, la greffe pulmonaire.

Ce que l'on observe au décours de la mucoviscidose, c'est une altération du gène *CFTR* qui code pour une protéine qui régule le transport du chlore. A cette protéine correspond 1 000 mutations dont la mutation G551D qui concernerait moins de 100 patients en France. Ce sont les chiffres que nous a donnés l'association.

Ivacaftor est la première thérapie ciblée dans la mucoviscidose qui agit sur la protéine *CFTR* et qui permet de réguler le flux chlorure. En effet, il y a un problème de flux chlorure chez ces patients ; ce qui est justement la base du diagnostic du test à la sueur qui permet de mesurer, le fort taux de chlore dans la sueur.

Au niveau des dossiers d'AMM, la *FDA* a déjà donné une AMM à Kalydeco, dans l'indication de l'AMM européenne (c'est-à-dire, mucoviscidose chez les patients de plus de six ans avec la mutation G551D). C'est par ailleurs un médicament orphelin depuis 2008, et un avis favorable à l'AMM a été donné par le *CHMP*, en mai 2012, selon une procédure accélérée.

Concernant les études à l'appui du dossier d'AMM et de l'ATU de cohorte : il y a eu deux études pivotales incluant un profil de patients équivalent (c'est-à-dire, des patients qui portent la mutation G551D). La première étude portait chez les patients de plus de 12 ans, avec un VEMS prédit, compris entre 40 et 90%. La deuxième étude présente le même *design*, mais chez les enfants d'âges compris entre 6 et 11 ans. Le critère principal était le même dans les deux études qui était l'évolution du VEMS prédit à S24. Les critères secondaires étaient le taux de chlorure sudoral, une échelle de qualité de vie, le poids, le délai jusqu'à la première exacerbation pulmonaire, ainsi que l'évolution en pourcentage du VEMS.

Si l'on regarde les résultats, on voit que quel que soit le critère, primaire ou secondaire, il existe une différence significative en faveur de l'ivacaftor versus placebo puisque le VEMS est amélioré de 10%, que ce soit à S24 ou à S48. Chez les petits, entre 6 et 12 ans, on retrouve cette même tendance à une amélioration du VEMS sous ivacaftor et on observe également un gain du poids.

En termes de tolérance, ce que l'on a observé au décours des essais cliniques, le plus fréquemment, ce sont des infections des voies aériennes supérieures, des céphalées, des vertiges, des douleurs abdominales, une diarrhée et un *rash*. Il a été observé, également, une élévation notable des enzymes hépatiques, mais qui était résolutive à l'arrêt du traitement. De ce fait, il est prévu une surveillance des ASpartates AminoTransférases (ASAT) et des ALanines AminoTransférases (ALAT) et une conduite à tenir en cas d'élévation des ASAT/ALAT au-delà de 5N ; Dans ce cas, on arrête le traitement et on reprend à la normalisation.

Actuellement, une étude "roll-over" est en cours, qui permet la poursuite des traitements des patients qui ont été inclus dans les précédents essais cliniques. Parmi les essais programmés, il est prévu une étude chez les enfants de 2 à 5 ans, du même *design* que les études qui ont été déposées à l'appui du dossier d'AMM et d'ATU de cohorte (c'est-à-dire les patients avec une mutation G551D), mais dans une population pédiatrique pure (de 2 à 5 ans) ainsi que des essais cliniques avec des patients qui ont d'autres mutations.

A ce jour, en France, le médicament est mis à disposition depuis avril 2012, dans le cadre d'ATU nominatives protocolisées (patients avec mutation G551D). Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) en charge du suivi de ces ATU est le CRPV de Poitiers. Environ vingt patients sont déjà traités dans ce cadre. Il existe également une mise à disposition précoce à l'étranger (Canada, Europe et Australie).

Ce qui est proposé aujourd'hui, c'est l'indication qui est celle de l'AMM à venir, c'est-à-dire, traitement de la mucoviscidose chez les patients porteurs de la mutation G551D et âgés de plus de 6 ans.

Posologie : un comprimé à 150 mg matin et soir. Bien entendu, comme il s'agit d'une ATU de cohorte, il y a mise en place d'un protocole avec recueil du VEMS, poids corporel et nombre d'exacerbations. Un bilan hépatique doit être mis en place à l'initiation du traitement, ainsi qu'à S4, S12, et tous les trois mois. C'est un médicament qui sera sur prescription hospitalière. Un rapport de synthèse sera transmis à l'Agence tous les trois mois.

**M. VITTECOQ** : Pour la détection de la mutation, les centres de référence sont équipés pour détecter la mutation ?

**Le représentant de l'association « Vaincre la Mucoviscidose »** : Oui, tout à fait. Le registre que nous établissons, en ce moment, donne déjà des indications assez précises sur le nombre et la localisation de ces mutations, ainsi que tous les autres. Il ne devrait pas y avoir de souci de ce côté-là.

Je profite de l'occasion pour, déjà, me présenter. Je suis le président de l'association Vaincre la mucoviscidose, un parent (puisque nous sommes une association de parents et de patients). Je tenais à remercier l'Agence pour la diligence et l'efficacité qu'elle a mises – c'est vraiment remarquable – pour la délivrance de l'ATU nominative.

Merci.

**M. BIOUR** : Mon sang n'a fait qu'un tour en voyant que ça donnait des effets indésirables hépatiques, que l'on attendait que ça monte à 5N, que l'on arrêtais. Si ça se normalise, on redonne. Vous êtes sûrs de votre coup ? En effet, là, vous pouvez avoir de la casse sérieuse.

**Evaluateur de l'ANSM** : C'est ce qui est écrit dans le RCP. C'est ce qui a été validé par le CHMP.

**M. BIOUR** : Si vous voulez, on sait très bien si c'est une atteinte cytolytique. Il faut vraiment être sûr de son coup parce que si l'on réintroduit et que c'est un mécanisme « immuno-allergique », on peut avoir une hépatite fulminante dans la semaine qui suit. Il faut vraiment être sûr que ce soit dose-dépendant, temps-dépendant, ou dose et temps-dépendants. Si vous n'êtes pas sûr de votre coup, on ne peut pas laisser passer ça. Moi, je m'oppose à ce que ça passe.

**M. VITTECOQ** : J'imagine qu'il n'y a pas la gestion de risque dans l'AMM européenne ?

**M. LECHAT** : Par définition, sur toutes les centralisées, vous avez un plan de gestion de risque. Ecoutez, on va revoir ça. Cependant, si ça a été mis dans l'indication et le RCP, c'est qu'il y avait, probablement, suffisamment d'arguments pour penser que c'était dose-dépendant.

**M. BIOUR** : Cependant, je pense que c'est à nous de le vérifier. En hépatotoxicité des médicaments, on ne tombe pas toujours sur bosentan ou sur tacrine. On tombe souvent sur des médicaments qui ont un autre mécanisme. Par conséquent, avant de lancer un truc comme ça...

**M. LECHAT** : L'AMM est comme ça. De ce fait, il va être lancé comme ça.

**M. BIOUR** : Il peut y avoir un trou. On vérifie. Là, il faut le vérifier.

**M. LECHAT** : On va vérifier. Je serais surpris tout de même. De toute façon, ça fait partie du plan de gestion de risque. Si malheureusement, ce que vous dites est...

**M. BIOUR** : Je suis désolé. J'ai suivi l'affaire sitaxentan. C'était très clair. Il a fallu tout de même trois ans, avec quatre hépatites fulminantes, pour arrêter le produit.

**M. LECHAT** : Ecoutez, on va regarder ce point-là.

**M. VITTECOQ** : Il faut regarder. C'est toute la problématique d'un médicament orphelin, bien entendu, qui va être suivi par des centres de référence extrêmement spécifiques. Bien entendu, on aura une communication très vigilante vis-à-vis des prescripteurs potentiels. La difficulté est que vous dites : « Si un jour, il y a une hépatite grave, comme vous n'aurez pas des milliers de patients, dès qu'il y a une hépatite grave qui va arriver, ça va interpeller complètement. »

**M. BIOUR** : Il faut être sûr de son coup. Il faut voir si le foie est l'organe cible chez l'animal. Il faut voir s'il y a une dose-dépendance.

**M. DETILLEUX** : Plusieurs remarques et questions à propos de ce dossier qui est tout à fait intéressant. D'abord, je ne comprends pas très bien pourquoi un médicament, à l'évidence innovant et peut-être important, qui a fait l'objet d'une AMM européenne, il y a quelques semaines seulement, (procédure accélérée, d'où, consensus pour aller vite autour de ce médicament innovant), qui fait l'objet également d'une ATU nominative dont vous venez de nous dire qu'elle avait parfaitement bien fonctionné, doit faire maintenant l'objet d'une ATU de cohorte. Pourquoi pas ? Tant mieux parce que ça donne à la commission l'opportunité d'avoir un dossier. Alors que si nous n'étions pas passés par cette procédure, une fois de plus on aurait appris que ça avait été approuvé par l'EMA. On aurait une information extrêmement réduite. On en serait également réduit à aller voir sur le site de l'EMA, à glaner quelques informations scientifiques. Au moins, nous avons un dossier ; ce qui est moins frustrant que d'habitude.

Ma remarque et ma question plus sérieuse. La remarque : j'ai parcouru le RCP. Je trouve des choses absolument étonnantes. On dira : « De toute façon, ça n'a aucune importance le contenu de ces RCP puisque ces patients vont être suivis par des ultra-spécialistes qui vont recevoir toutes informations nécessaires au fil du temps. » Tout de même, quand on voit au 4.2 posologie, mode d'administration : « Un comprimé matin et soir », on ne dit pas un mot de la durée d'administration. J'ai compris que le médicament était administré sur longue durée et pourquoi pas – on ne le sait pas encore – sans limitation de durée où l'on ne connaît peut-être pas encore les critères qui amèneraient à le suspendre. C'est tout de même étonnant que dans un RCP, la question de la durée d'administration, du caractère sans limitation de temps, ne soit pas spécifié. Il y a simplement : « Un comprimé matin et soir. » C'est tout ce que l'on a. Une fois de plus, peut-être que ça ne sert à rien les RCP.

Deuxièmement, il y a une particularité. C'est qu'il faut le prendre avec ce que l'on appelle un repas riche en lipides. On donne quelques exemples : le gamin débutant devrait manger du beurre (petit déjeuner) de cacahuète, des pizzas au fromage... Non, ce n'est pas très sérieux. Une fois de plus, le spécialiste saura accompagner sa prescription d'une recommandation très précise sur les habitudes alimentaires nécessaires à optimiser – on voit que c'est très important – la résorption de ce médicament. Est-ce que l'on ne pourrait pas demander au RCP de donner des indications un peu plus précises, réalistes (pas seulement les pizzas au fromage) ? C'est tout de même la référence.

Ma question concerne les enfants. On a rappelé qu'il y avait deux études pivotales qui avaient été faites, d'abord chez le grand enfant, ensuite chez le jeune enfant à partir de 6 ans. Il y en a en cours concernant le très jeune enfant, entre 2 et 5 ans révolus. Ma question est la suivante – et je me réjouis de la présence d'un représentant de l'association – est-ce qu'il y a un besoin médical qui pourrait apparaître pour les très jeunes enfants entre 2 et 5 ans et qui justifierait, du coup, aujourd'hui, une procédure d'ATU, alors que, par ailleurs, l'AMM et l'accès conventionnel sont tout à fait imminents pour les sujets de plus de 6 ans ? Est-ce qu'il peut y avoir un besoin médical entre 2 et 5 ans qui ne serait pas satisfait par les dispositifs actuels ?

Merci.

**Evaluateur de l'ANSM** : Pour l'instant, il n'y a pas d'ATU chez les 2 à 5 ans. C'est un essai clinique. C'est-à-dire que pour l'instant, ils étudient l'efficacité et la sécurité d'emploi dans cette population. Pour l'instant, l'ATU est réservée au vu des données aux enfants de plus de 6 ans. De ce fait, on ne fait pas d'ATU chez les tous petits.



**M. DETILLEUX** : J'ai bien compris ça. Ma question est différente. Est-ce qu'il existerait, compte tenu de l'expérience acquise déjà chez l'enfant de 6 ans et plus, un besoin médical, actuellement, pour les enfants de 2 à 5 ans ? C'est ça ma question.

**Le représentant de l'association « Vaincre la Mucoviscidose »** : Je ne suis pas médecin, mais ce que je peux vous dire c'est qu'à travers cette démarche, on vise à anticiper l'apparition de ces symptômes. Surtout dans les résultats que nous avons, ou de l'augmentation du VEMS, il y a quelque chose d'assez remarquable qui est passé quelque peu inaperçu : c'est la prise de poids. C'est bien de cela dont souffre les nourrissons – très rapidement (cette déperdition de poids). Déjà à ce titre-là, il y aurait une vraie raison. On pourrait même se poser la question pour d'autres interventions thérapeutiques. Votre question est très pertinente. Pourquoi, dès le début de leur vie, aller – pas torturer mais – « bousculer » des nourrissons ? Nous, nous voyons que plus on prend le problème en charge rapidement, plus on préserve le capital santé. On voit très bien, à travers le registre, que là où il y eu ces prises en charge les plus précoces possibles, l'espérance de vie est au bout... Aujourd'hui, et depuis le registre 92, il y a des effets vraiment visibles et incontestables. La raison, je pense, est là.

**M. LECHAT** : C'est un problème parce que dans la mucoviscidose, effectivement, c'est la prévention des complications infectieuses qui fait que la fonction pulmonaire se maintient ou s'aggrave. Là, c'est la première fois que l'on voit un traitement qui réduit les complications. Vous l'avez cité, mais sans insister. La fréquence des complications d'infection pulmonaire est réduite significativement. Ça, c'est très important.

Ce que vous dites, Monsieur, est aussi important. C'est-à-dire que plus on commence tôt – ça paraît logique – avec un traitement qui restaure la fonction... Le gène est là. La protéine est là, mais elle est sourde, en gros, à la stimulation ou à la régulation. De ce fait, elle peut fonctionner, mais elle ne fonctionne pas. En gros, si l'on donne ce traitement le plus tôt possible, on peut espérer avoir une meilleure prévention. Je dirais que, malheureusement, ça ne s'adresse qu'à un faible pourcentage de patients. En effet, la mutation est vraiment spécifique. Néanmoins, je pense que l'on va se diriger très rapidement vers une AMM chez les petits. On va voir...

**M. VITTECOQ** : C'est logique que nous essayions.

**M. LECHAT** : Oui. Maintenant, votre question est : est-ce qu'il faudrait l'ATU chez les tous petits ?

**M. RICHE** : Ce ne serait pas une ATU puisqu'il y a une d'AMM. Ce serait un PTU ou quelque chose comme ça.

**M. LECHAT** : Vous voulez dire qu'à partir du moment où maintenant qu'il y a l'AMM, ce serait du hors AMM. Ce serait plutôt – vous avez raison – un PTU (un PTT ancien régime et un RTU nouveau régime).

**M. VITTECOQ** : Le principal est que des essais soient faits d'abord et avant tout.

**M. RICHE** : Soit ils sont tous dans l'essai... Le problème est de savoir si les enfants rentrent systématiquement dans l'essai ou s'il y a des enfants qui ne peuvent pas rentrer dans l'essai, auquel cas ça justifierait la discussion pour la mise en place d'un RTU.

**M. LECHAT** : Il ne faut pas que la mise en place du RTU gêne l'essai.

**M. RICHE** : Absolument.

On a déjà eu cette habitude de mettre des RTU, alors qu'il y a avait des essais. La condition d'utilisation du RTU est sous-réserve que l'individu, pour des raisons géographiques X ou Y, ne soit pas incluable dans l'essai.

**Evaluateur de l'ANSM** : Je crois que parler de RTU est quelque peu prématuré puisque le laboratoire a l'intention, au vu du RCP et du dossier, de faire une extension d'indication dans cette population. De ce fait...

**M. RICHE** : C'est le rôle du RTU.

**Evaluateur de l'ANSM** : Oui, mais...

**M. VITTECOQ** : On peut le comprendre. Le RTU, c'est anticiper la future AMM. La question surtout, à mon avis, est de ne pas gêner, de faire en sorte que le maximum d'enfants soient captés dans un essai thérapeutique pour apporter des réponses claires sur le bénéfice et le risque. Par la suite...

**M. RICHE** : Absolument ! Ce n'est pas incompatible. Le RTU, dans ce cadre-là, est absolument exclusif de tous les patients, de façon générale, qui peuvent rentrer dans l'essai thérapeutique puisque fondamentalement, il ne faut pas que le RTU perturbe un essai. C'est la même chose qu'une ATU. Lorsqu'il nous arrive de mettre des ATU en place, on discute toujours de savoir si ça ne va pas gêner quand on est dans d'autres circonstances (pas les circonstances actuelles) où finalement, on anticipe.

**M. DIQUET** : Ma question est sur le presque fondamental. La molécule a été développée sur des arguments de modification génétique. Les essais cliniques ont montré qu'il y avait un effet. Est-ce que des données précliniques permettraient d'imaginer que la molécule agit avec des résultats cliniques, sans que ça ne soit limité à la cible de modification du 551 ? Autrement dit, est-ce que l'on peut espérer ou simplement penser que ce produit soit capable d'intervenir de manière beaucoup plus large que la spécificité des 96 patients qui sont dans l'Hexagone ?

**Le représentant de l'association « Vaincre la Mucoviscidose »** : Vous avez posé, là, la vraie question puisque chez nos patients nous avons une mutation du delta F508 qui est largement prioritaire, d'où les questions. Aujourd'hui, le laboratoire Vertex – je ne peux pas parler à sa place mais simplement donner cette information – est en train de mener un essai clinique de phase II, avec des résultats intermédiaires (on va les qualifier d'encourageants) en associant, pour delta F508, ivacaftor –Kalydeco® – plus une autre molécule, de mémoire, VX-809. Il va poursuivre, ainsi, vers les mutations et les gating mutations du 551-D également. Pour nous, c'est ça l'avenir. Aujourd'hui, cette ATU concerne 96 patients sur 6 400. C'est déjà bien pour eux. C'est parfait.

Vous le disiez très justement. Là, nous avons un retournement de situation complet. Nous soignons, encore aujourd'hui (je pense encore pour un certain temps), tous les symptômes de la maladie. Là, nous avons une preuve de concept, pour la première fois, malgré tous les essais d'ordre génétique pur ou côté unique, comme quoi l'on arrive à corriger la cause, sur une classe 3, avec un potentiateur.

**Evaluateur de l'ANSM** : Il existe des essais cliniques dans les autres mutations puisqu'il y a le R117H et autres mutations que le G551D. Dans le RCP, dans le 5.1, il est dit qu'ivacaftor potentialise toutes les formes de la protéine produite par les mutations de classe 3 du gène. Au moins dix mutations sont citées.

**M. DIQUET** : C'est bien pour ça que je posais la question. Au fond, on se focalise sur une mutation. C'est un point de départ. C'est une preuve de concept. Cependant, peut-être que ça s'élargit grandement. Ça rejoint les préoccupations en matière de sécurité.

**Le représentant de l'association « Vaincre la Mucoviscidose »** : C'est bien fonction du problème du bénéfique / risque.

**M. VITTECOQ** : Je pense que l'on va tous dire que, de toute façon, on est d'accord sur l'ATU de cohorte, mais peut-être profiter du débat pour réfléchir un peu. Par ailleurs, comme on est à la fin de notre parcours, on peut essayer de...

**M. TRENQUE** : Il faut noter le foie.

**M. VITTECOQ** : Le foie, bien entendu. Non, mais je me livre à quelques réflexions, comme ça, à voix haute. On voit comment, dans la situation dans laquelle on est, à l'heure actuelle, dépassé. Je comprends parfaitement votre remarque, M. BOUR, sur : « Il y a déjà des ATU nominatives. Pourquoi une ATU de cohorte ? » On sent que l'Agence est en train de changer de philosophie puisque j'ai compris que l'on valorisait les ATU de cohorte plus que les ATU nominatives. Est-ce qu'il faut faire une ATU de cohorte dès la première ATU nominative ou est-ce qu'il faut en attendre 20, 40 ? Je ne sais pas trop.

Bref, c'est : premier axe, les ATU de cohorte – on le voit ; on va le voir pour le suivant – doivent être valorisées à fond, plus que l'ATU nominative. En effet, ça permet d'engranger le maximum d'informations, qu'il y ait un suivi... Ça, c'est logique. Est-ce que ça doit venir devant un groupe ? Vous avez dit notre place dans le système. Les ATU sont faites pour les patients d'abord et avant tout. Ceci étant, l'expérience montre que d'en discuter, aujourd'hui, met en exergue l'évènement hépatique. Soyons respectueux les uns des autres, à moins de considérer que l'EMA et le CHMP ne fassent pas leur boulot. Je pense qu'ils ont dû y réfléchir. Certes, c'est peut-être mieux d'insister.

**M. BOUR** : Le sitaxentan est un exemple relativement récent.

**M. VITTECOQ** : Bien entendu. C'est évident que c'est un élément à prendre en compte. Je trouve que pour l'avenir, ce qui est essentiel... On l'a dit souvent, chaque fois que l'on a discuté de problématique orpheline. Vous avez vu que l'Europe fait un fonds de commerce avec les orphelins. Je ne sais pas si vous avez vu l'article du *New-England* sur la rapidité d'accès au marché J'avais demandé à ce que ce soit transféré. C'est un éditorial qui regarde les délais d'octroi des AMM (Etats-Unis, Canada et Europe). Si l'on voit quelque chose qui est spécifique, en Europe, ce sont les orphelins. On en fait plus que les autres. De plus, ça va plus vite. Là, ça a été plus vite à la *Food and Drugs Administration*.

En tout cas, ce que je trouve pour les orphelins, ce qui est capital – on l'a souvent dit – c'est le contrat qu'il y a avec les centres de référence. Là, je serais tranquillisé si je savais qu'il y avait une discussion. J' imagine qu'elle existe. C'est tout le problème d'une commission comme la nôtre. Dans un circuit de soins, une décision... Il faudrait qu'il y ait des liens très clairs avec les centres de référence. Entre autres, par exemple,

sur deux aspects qui ont émergé de la discussion, c'est la tolérance hépatique. Il est évident que réintroduire le médicament expose un risque individuel et collectif. Quand je dis « collectif », c'est-à-dire que s'il y a une hépatite fulminante (une seule hépatite fulminante), mais au bout du quarantième patient traité, c'est la catastrophe et on fait dix pas en arrière. Il est vrai que c'est une vraie question la réintroduction de ce médicament qui, à mon avis, concerne un centre de référence ou de fait, une stratégie nationale parce que ce n'est pas un patient que l'on traite (c'est un groupe de patients).

La deuxième chose, c'est l'utilisation hors AMM puisque l'on voit assez que très rapidement, des patients qui n'ont pas la mutation 511 (je ne sais pas combien l'ont), sous prétexte qu'ils sont bien chapotés ou le fils d'untel ou je ne sais quel argument... Vraiment nous, quand on dit : « Orphelin, OK », c'est fantastique. Ce que vous avez dit en préambule : « Hommage à l'Agence qui a octroyé des ATU nominatives, chapeau ! », c'est vrai. La France est le seul pays au monde à faire un truc pareil. On voit que l'on a la moitié, finalement, du compassionnel mondial. On est un pays fantastique pour ça. Ceci étant, ne faisons pas n'importe quoi, tout de même. Par conséquent, il faut aller au bout des choses. A mon avis, il faut contractualiser complètement. C'est valable pour tous les orphelins ça. Je n'ai jamais vu (parce qu'on l'a souvent évoqué ; on l'a dit aux Assises du médicament), de contrat clair qui existe entre l'agence et le centre de référence. On voit des chèques en blanc qui partent. Quand on est dans nos Commissions Médicales d'Etablissement (CME) locales dans nos hôpitaux et quand il y a des centres de référence dans notre pôle ou notre établissement, on voit le coût que ça représente. On n'a pas parlé du prix. Ce n'est pas notre rôle. Néanmoins, ça représente des sommes considérables. Le meilleur usage du médicament, à mon avis, est le lien avec le centre de référence. J'espère que les liens sont clairs. En tout cas, il faut insister sur les aspects de tolérance hépatique qui interpellent. Ceci étant, c'est un bond en avant fantastique. On a l'impression que dans la mucoviscidose (Dieu sait, en tant que spécialiste des maladies infectieuses, comment cette maladie a été importante pour nous en antibiothérapie), on a vu les progrès avec les administrations locales d'antibiotique. Si l'on peut faire reculer ça, fantastique.

Je suis assez d'accord avec la remarque de M. BIOUS. C'est une vraie question parce qu'une hépatite fulminante, pour n'importe quel médicament, il faut 100 cas ou 1 000 cas ou... Si ça arrive dans les orphelins, c'est très difficile à dépister.

**Le représentant de l'association « Vaincre la Mucoviscidose » :** J'ai bien entendu. Je serais un bien mauvais parent et encore un plus mauvais président si je ne retenais que les bénéfices qu'apporte cette molécule, même si, comme je l'ai dit, elle renverse la situation. Elle va faire reculer la mucoviscidose et lui faire perdre la partie. Nous travaillons, la main dans la main, avec les deux centres de référence du Professeur Gabriel Bellon à Lyon et du Docteur Gilles Rault à Nantes. Nous allons regarder particulièrement comment suivre ce risque d'anticiper, si c'est possible, de façon à éviter, si c'est possible aussi, mais en aucun cas, poursuivre cette pharmacovigilance les yeux fermés. Certainement pas.

Nous allons faire ça. Je me rapprocherai peut-être de vous si vous voulez bien me laisser vos coordonnées. J'ai noté votre nom déjà.

**M. BIOUS :** C'est l'hôpital Saint-Antoine, spécialiste du foie qui flanche.

**Le représentant de l'association « Vaincre la Mucoviscidose » :** Je m'excuse, je ne vous connaissais pas.

**M. VITTECOQ :** Ceci étant, M. BIOUS, je ne pense pas – ou alors ce serait grave – que le dossier n'ait pas été imaginé sous cet angle-là par le CHMP.

**Evaluateur de l'ANSM :** On va envoyer le rapport d'évaluation cet après-midi à M. BIOUS, tel qu'il a été issu de la dernière discussion au CHMP.

**M. VITTECOQ :** Moyennant cette emphase qui est mise sur la surveillance hépatique, est-ce qu'il y a des gens qui sont contre l'ATU de cohorte ? Est-ce qu'il y en a qui s'abstiennent ? Bien. Merci beaucoup, Monsieur, vous pouvez nous laisser.

*Résultats : Avis favorable*

- **Demande d'ATU de cohorte - APROKAM 50 mg poudre pour solution pour injection ( Cefuroxime)**

**M. VITTECOQ :** Céfuroxime.

**Evaluateur de l'ANSM** : Changement de registre : nous allons parler de la chirurgie de la cataracte. Nous avons une demande d'ATU de cohorte pour une céphalosporine : le céfuroxime, l'Aprokam® qui se présente sous forme d'une poudre pour solution injectable du laboratoire Thea. C'est un dépôt tout récent puisqu'il date du mois de mai. L'indication revendiquée est : le traitement prophylactique des endophtalmies postopératoires après la chirurgie de la cataracte.

La cataracte touche 20% de la population des plus de 65 ans et 60% de la population des plus de 85 ans. La chirurgie de la cataracte est une chirurgie très fréquente puisqu'il y a plus de 500 000 interventions par an, en France. Il y a un risque d'infection nosocomiale en cas de chirurgie de la cataracte, notamment d'endophtalmies, s'il n'y a pas d'antibioprophylaxie. Par conséquent, on observe une incidence de 0,2 à 0,4% environ d'endophtalmies. C'est un risque d'infection grave (risque de perte de l'œil) lié aux germes locaux que sont les cocci Gram+ et les bacilles Gram-.

Actuellement, la prise en charge suit les recommandations qui ont été émises par l'ANSM, l'année dernière, en mai 2011. C'est une recommandation sur l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire qui mentionne qu'en cas de chirurgie de la cataracte, il faut administrer du céfuroxime en intracaméculaire, à raison de 1 mg par œil. Le problème est qu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique en France, ni ailleurs, et que pour suivre ces recommandations, les utilisateurs ont un recours à des préparations magistrales et hospitalières. C'est pourquoi l'ANSM a inscrit une solution injectable de céfuroxime au formulaire national de la pharmacopée pour accompagner les utilisateurs.

Céfuroxime est une céphalosporine de deuxième génération avec un spectre étroit adapté à la flore locale. Elle est administrée par voie intracaméculaire et présente une bonne Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) locale. Elle est largement utilisée en Suède depuis une dizaine d'années.

Je rappelle qu'il n'existe aucune AMM à l'étranger. Un dossier d'AMM est en cours d'évaluation selon la procédure décentralisée, en fin de procédure, avec un avis favorable qui vient juste d'être donné ce mois-ci.

Dans le dossier d'ATU de cohorte et dans celui du dossier d'AMM, figure une étude réalisée par l'European Society of Cataract and Refractive Surgeons, chez plus de 16 000 patients. C'est une étude très large, randomisée à quatre bras, qui comparait le céfuroxime au placebo et le céfuroxime à la lévofloxacine. L'objectif primaire de cette étude était le taux d'endophtalmies présumées, ainsi que le taux d'ophtalmies prouvées.

Les résultats de cette étude montrent que quel que soit le groupe, placebo ou lévofloxacine, on observe, lorsqu'il y a du céfuroxime, une diminution par 5 du taux d'endophtalmies.

En termes de tolérance, plus de 500 000 patients ont été exposés, que ce soit au travers de l'étude clinique, mais surtout au travers de la pratique courante. Peu ou pas d'effets indésirables ont été rapportés. Cependant, il n'y avait pas de recueil systématique. Aucun signe de toxicité oculaire n'a été rapporté. Comme il s'agit d'une céphalosporine, il reste toutefois un risque allergique.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, il est proposé la mise en place d'un PUT focalisé sur la tolérance, avec le recueil des effets indésirables immédiats et postopératoires, le recueil des cas d'endophtalmies suspectées (qui est un critère d'efficacité). Sera aussi surveillée la manipulation pour voir s'il n'y a pas de risque lié à cette manipulation.

L'indication et les conditions qui sont proposées pour l'ATU de cohorte est l'antibioprophylaxie des endophtalmies postopératoires, après une chirurgie de la cataracte, tout en tenant compte des recommandations officielles... Il s'agit d'un médicament qui sera sous réserve hospitalière, réservé aux spécialistes en ophtalmologie. Un rapport de synthèse sera envoyé à l'Agence tous les trois mois

**M. ROUVEIX** : Une remarque considérant la présentation. Je ne comprends pas, étant donné que ce sont des flacons à usage unique, qu'il soit de 50 mg, alors que la posologie est de 1 mg. Je ne comprends pas pourquoi il y a cette présentation qui, à l'évidence, ne répond absolument pas à l'utilisation. Il y a eu une étude récente qui a montré qu'il y avait des erreurs : des patients qui recevaient 50 mg au lieu de 1 mg. Les effets indésirables étaient dramatiques. C'est une étude tout à fait récente. Je crois qu'elle a été publiée en 2011. Je ne vois pas pourquoi la firme a présenté cette demande avec un flacon de 50 mg, usage unique, alors que l'on injecte 1 mg.

**Evaluateur de l'ANSM** : En pratique, il s'agit d'une poudre qui est mise en flacon qui est, par la suite, reconstituée. Il est impossible de mettre 1 mg de poudre par flacon, selon le laboratoire

**M. ROUVEIX** : Sans doute ! Cependant, je crois qu'il y a, là, un vrai problème et qu'il faut tout de même...

**Mme GAYOT** : On avait comparé avec le texte du formulaire dans lequel on décrit la préparation du céfuroxime. C'est intéressant ce qu'ont fait le formulaire et la pharmacopée. C'est intéressant de voir l'évolution. On s'est rendu compte, à la pharmacopée, que ces préparations étaient faites à l'hôpital, soit de

manière magistrale, soit hospitalière, et différente d'un hôpital à un autre, que ça posait des problèmes de fabrication. Il y a eu une harmonisation en rédigeant le texte. Ça pousse les laboratoires, par la suite, à faire une spécialité. Par conséquent, ça va dans le bon sens. Là, il faudrait regarder ce qu'il y a dans... On a beaucoup travaillé au formulaire là-dessus.

**M. VITTECOQ** : Je n'avais pas tiqué sur ce qu'a dit M. ROUVEIX. C'est-à-dire...

**M. ROUVEIX** : On va assister à des erreurs. C'est évident.

**Evaluateur de l'ANSM** : Le formulaire décrit une formule de 0,8 g de céfuroxime pour 75 ml.

**M. LECHAT** : Là, ils injectent 0,1 mg...

**M. ROUVEIX** : Ecoutez, il y a une étude qui est rapportée dans le dossier que vous avez, en page 31. On dit que plusieurs patients ont reçu, par erreur, 40 à 50 mg et qu'ils ont eu des effets indésirables aigus évidemment. J'imagine que sur les patients qui vont être traités, à l'évidence, ça va être le cas.

**M. VITTECOQ** : C'est difficile de faire du 1 mg ?

**M. ROUVEIX** : Je ne sais pas, mais il y a bien des présentations où ça existe déjà. Dans d'autres cas...

**M. VITTECOQ** : Quel est le minimum que l'on peut faire ?

**M. LECHAT** : Je ne pense que ça soit uniquement un problème de fabrication. C'est aussi un problème de stabilité. Je ne sais pas.

**Mme ANDRIEU** : Mais la poudre est reconstituée.

**M. LECHAT** : Cependant, c'est préparé *in situ*. La stabilité ne joue pas.

**Mme ANDRIEU** : On a, aujourd'hui, 50 mg d'une poudre. Si vous la reconstituez avec le volume nécessaire, vous ne serez jamais en surdosage vis-à-vis du patient. C'est au moment de la reconstitution qu'il faut que l'on soit sûr que l'on ait les 50 ml. Je pense que préparer 1 mg dans un flacon, ce n'est pas réalisable sur un plan technique. Par la suite, on pourrait peut-être essayer d'avoir une poudre diluée. Dans ce cas-là, l'instabilité de la substance active fait que ce ne sera pas réalisable. On n'aura aucune péremption dessus.

**M. VITTECOQ** : M. ROUVEIX, le flacon fait 50 mg. Après reconstitution avec 5 ml de solvant, ça n'a pas l'air difficile tout de même. On prend 0,1 ml. On peut peut-être l'écrire mieux. Cependant, si vous prenez 0,1 ml de ça, vous êtes bon.

**M. ROUVEIX** : Oui, bien évidemment. Dans la majorité des cas, on imagine que les gens savent reconstituer ça. Cependant, j'ai été alerté par le fait qu'il y a déjà eu des accidents rapportés. C'est tout. Je me dis que considérant... Ce n'était pas dans le cadre de l'étude qui a été présentée.

**Mme GAYOT** : C'était peut-être dans le cadre de préparation, à l'hôpital, qui n'était pas standardisée, d'où le rôle du formulaire...

**M. ROUVEIX** : Je ne sais pas, mais je trouve que ça vaut la peine de faire attention.

**M. BIOUR** : Pour soutenir M. ROUVEIX, plus il y a de gestes qui interviennent, plus on multiplie les risques. On sait très bien que les préparations à diviser posent problème.

**M. LECHAT** : C'est bien pour réduire les risques de la préparation hospitalière telle qu'elle est actuellement, et de façon non homogène d'un hôpital à l'autre, que l'on a poussé le laboratoire à développer cette spécialité. C'est dans ce sens-là.

**Mme GAYOT** : Ça va dans le bon sens.

**M. WARNET** : L'un des problèmes en termes d'utilisation des reconstitutions est que les unes étaient faites, par exemple, en Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) et les autres directement au bloc opératoire par, éventuellement, le chirurgien ou l'aide opératoire. Je ne sais pas si cela supprime ce risque de différence aussi. En effet, si la reconstitution est faite par des personnes « qui n'ont pas forcément les données de compétence », à mon avis, il y a un risque.

**M. ROUVEIX** : L'autre question qui est corolaire est : où part le reste ? Le reste part à l'égout, chez le voisin ?

**M. WARNET** : En principe, il y a un circuit.

**M. ROUVEIX** : Il y a un circuit. Je sais bien. Cependant...

**M. BAUMELOU** : C'est parce que je ne dois pas bien comprendre le mécanisme. On a, là, un dossier où il n'y a aucun trouble sur l'évidence de l'efficacité. On a une sécurité qui est étudiée, déjà, chez

16 000 patients. On soulève un vrai problème. En dehors de ce vrai problème, qu'est-ce qui empêche qu'il y ait une autorisation de mise sur le marché ? Pourquoi est-ce que l'on continue à faire une ATU de cohorte ? Je ne comprends pas.

**M. VITTECOQ** : Non, c'est une procédure décentralisée. On n'avait pas de céfuroxime pour injection intra-oculaire, alors qu'il y a plein de recommandations nationales et internationales qui disent : « Il faut le faire ». De ce fait, il y a un laboratoire – je ne sais pas comment il s'appelle – qui fabrique ce médicament. Ça passe dans une procédure décentralisée, Suède rapporteur, qui donne un avis, a priori, favorable. Ce n'est pas complètement bouclé, mais c'est sur le chemin de l'avis favorable. Par conséquent, ce médicament va être mis sur le marché, la France étant dans la procédure décentralisée, perspective janvier 2013...

La question posée, aujourd'hui, à notre communauté est d'ici janvier 2013 (il y a encore six mois), alors qu'il y a des recommandations et que l'on dise... J'ai fait sortir le papier sur la préparation, conformément à la monographie de la pharmacopée européenne. C'est plus compliqué que ce qui est proposé là. C'est 0,789 de substance anhydre, 75 ml... Bref, on fait une usine à gaz pour arriver à faire l'équivalent de ce médicament là.. C'est, à mon avis, un peu plus simple. J'avoue qu'effectivement, s'il y avait directement 1 mg, comme vous dites, ce serait plus simple. C'est mieux. Est-ce que ça peut être encore mieux ? Je ne sais pas. Ça va dans le bons sens. C'est ça ?

**Mme GAYOT** : Oui, on a progressé là-dessus.

**M. VITTECOQ** : Comment nos membres seront... Je comprends la préoccupation M. ROUVEIX et de M. WARNET qui, tout de même, a travaillé à l'Hôtel-Dieu pendant longtemps et qui appuie un petit peu...

**M. WARNET** : A l'hôpital des yeux, les Quinze-vingts.

**M. VITTECOQ** : Oui, à l'hôpital des yeux, c'est ça ? Les remarques ont du sens. Néanmoins, je vous entends, vous deux, dire : « Mais ça va dans le bons sens ». C'est déjà bien que ça aille dans le bon sens plutôt que dans le sens inverse. Est-ce que ça pourrait être encore mieux ? Je ne sais pas.

**M. TRINH-DUC** : Deux remarques sur l'essai. Il n'y avait pas de travaux, jusqu'à présent, sur le collyre à la lévofloxacine. C'est-à-dire, est-ce qu'ils faisaient de l'antibioprophylaxie, à ce jour, les ophtalmologues ?

**M. VITTECOQ** : Oui.

**Evaluateur de l'ANSM** : Il existe des recommandations, depuis 2011, qui disent qu'il faut utiliser la céfuroxime en intracaméculaire.

**M. TRINH-DUC** : J'ai compris. Actuellement, ils ne peuvent pas le faire.

**Evaluateur de l'ANSM** : Si ! Ils le font sous-forme de préparation. C'est fait en pratique, mais avec un statut de préparation (avec tous les risques inhérents aux préparations).

**M. TRINH-DUC** : Ma deuxième question est dans le bras A, quand vous dites : « Pas de céfuroxime en intra-oculaire ». Ça veut dire que ce n'est pas un placebo que l'on injecte à l'intérieur ? On est à l'ouvert là. C'est une étude à l'ouvert ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Il y a un collyre de placebo.

**M. TRINH-DUC** : Le collyre, oui. Cependant, la céfuroxime, dans le bras A, on n'injecte rien du tout.

**Evaluateur de l'ANSM** : Il n'y en a pas, oui.

**M. TRINH-DUC** : De ce fait, on sait, dans le bras A, que ce patient-là n'aura pas de céfuroxime en intra-oculaire. On est d'accord ou pas ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Oui, c'est ça.

**M. TRINH-DUC** : Par conséquent, c'est une étude en ouvert ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Forcément.

**M. VITTECOQ** : Pour le céfuroxime, on est en ouvert.

**M. TRINH-DUC** : En sachant que le critère de jugement est un critère de jugement clinique quasiment. A partir du moment où l'on sait que l'on n'injecte pas – je ne sais pas, je parle sous le contrôle de M. BOUR – l'analyse risque d'être quelque peu biaisée par le fait de dire : « Je n'ai pas injecté. De ce fait, je vais en voir plus facilement que dans le groupe où je vais en injecter. »

**Evaluateur de l'ANSM** : Dans le groupe C, vous n'avez pas de placebo. Vous avez de la lévofloxacine. On observe le même effet. Groupe C : lévofloxacine seule ; groupe D : lévofloxacine + céfuroxime. On observe

le même effet, c'est-à-dire une diminution par 5 du taux d'endophtalmies. Là, il n'y a pas d'effet placebo dans le sens où l'on avait déjà de la lévofloxacine en collyre.

**M. TRINH-DUC** : Ma remarque était de dire que c'est une étude qui est en ouvert. Je ne parle plus de la lévofloxacine. Je parle simplement de l'injection intra-oculaire. On injecte ou on n'injecte pas un produit. Par la suite, c'est le clinicien qui a injecté ou qui n'a pas injecté qui va constater ou pas s'il existe une endophtalmie. Ma question est : est-ce que l'on ne pas être biaisé dans l'analyse, à partir du moment où l'on sait que l'on n'a pas injecté et que l'on est sûr que c'est un médicament efficace ? Ça biaise quelque peu l'analyse, à partir du moment... Pourquoi ce n'est pas possible de faire avec un placebo, de mettre 0,1 ml de sérum physiologique dans un intra-oculaire ?

**M. VITTECOQ** : Je crois que la communauté des ophtalmologues n'a pas été d'accord pour injecter, dans l'œil, un produit qui est placebo. A mon avis, on peut le comprendre. Je ne sais pas si à un autre CPP on l'a accepté.

**M. LIEVRE** : Ça a été fait avec Lucentis. Pour l'étude Marina, il y a bien eu...

**M. VITTECOQ** : Cette étude-là a été une étude qui a été promue par le laboratoire qui fait le médicament. Ça, c'est une vieille histoire. Je me souviens de la discussion au Groupe de Travail Anti-infectieux (GTA) sur l'antibioprophylaxie dans la chirurgie de la cataracte. C'est parti initialement des fluoroquinolones par voie générale, pour lequel on a fait la guerre. Il n'y avait pas d'autre chose que ça. On a fait la guerre en disant : « Il ne faudrait pas en donner par voie générale; c'est tout de même malheureux... » Par la suite, c'est passé à la lévofloxacine en collyre qui n'était pas optimale. Au moment où l'on a commencé à faire du céfuroxime en intra-oculaire, les dernières recommandations de 2011 disaient : « Plutôt le céfuroxime en intra-oculaire et éventuellement, pour les malades les plus compliqués (diabétiques...) et la lévofloxacine en collyre ». L'étude a ce schéma à quatre cases qui essaie de voir les deux stratégies et lévofloxacine/pas lévofloxacine en collyre, et céfuroxime/pas céfuroxime.

**M. TRINH-DUC** : J'entends le développement de l'étude. Ce qui me gêne un peu, c'est la méthodologie où l'on fait une étude en ouvert et que par la suite, le critère de jugement est un critère clinique qui est fait par celui qui a injecté le produit. C'est plus facile de dire : « J'en vois ou je n'en vois pas, à partir du moment où je suis convaincu que le médicament est efficace. » Là, en termes de rigueur méthodologique, ça me laisse quelque peu perplexe.

**Evaluateur de l'ANSM** : Dans le cadre des recommandations, les biais méthodologiques ont été constatés. Malgré cela, il est décrit dans ces recommandations : « Malgré les biais méthodologiques, il existe un effet suffisamment important pour être considéré significatif. »

**M. VITTECOQ** : Il y a encore des questions parce que ce n'est pas complètement tranché. Il y a 390 patients que l'on ne trouve pas très bien dans l'étude. Il y a des questions qui sont posées. Néanmoins, sur le fond, c'est assez robuste.

Je suis d'accord avec ce que vous dites. Cependant, l'endophtalmie postcataracte, on ne passe pas à côté en général. Quand il y a une endophtalmie postchirurgie de cataracte, ça se sait.

**M. LIEVRE** : Au moins pour les prouvées. Cependant, pour les supposées, le biais de mesure est très facile.

**M. VITTECOQ** : Les supposées vont avoir une antibiothérapie et tout. La chirurgie de la cataracte se fait en ambulatoire. Dès qu'elle se passe mal, l'ophtalmologue qui l'a fait le sait. Il est le premier informé. C'est tout de même un pas en avant, plutôt dans le bon sens. C'est un progrès pharmaceutique.

**M. DIQUET** : Est-ce qu'il faut en conclure que la lévofloxacine n'est pas utile ?

**M. VITTECOQ** : Je ne sais pas ce que dira la Société des ophtalmologues. Si ça se finit par l'AMM, j'imagine qu'il va y avoir des nouvelles recommandations de la communauté des ophtalmologues sur la stratégie à avoir. Je crois que ce qu'ils vont dire, c'est : « C'est ça, d'abord et avant tout, en prophylaxie. Sur des terrains à risque (entre autres les diabétiques) il faut peut-être faire de lévofloxacine en collyre ». Je ne sais pas.

**Evaluateur de l'ANSM** : L'AMM dit qu'il faut suivre les recommandations, dans lesquelles il est dit : « En premier lieu la céfuroxime en injection intracaméculaire. En cas de contre-indication, lévofloxacine par voie orale ».

**M. VITTECOQ** : Est-ce qu'il y a des gens qui sont contre l'ATU de cohorte ?

Il y a des gens qui s'abstiennent ? Merci beaucoup.

*Résultat : avis favorable*

▪ **Médicaments de neurologie, psychiatrie, anesthésie et antalgie**

**Evaluateur de l'ANSM** : Là, il y a une AMM d'une bouteille de Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA), Entonox 170 bars.

Il y a la Bupivacaïne pour rachianesthésie, avec des modifications du RCP pour les effets indésirables et les mises en garde qui ont été vus par la pharmacovigilance.

Enfin, il y a une modification, également, d'une venlafaxine générique pour coller au princeps.

Voilà en ce qui me concerne.

**M. VITTECOQ** : Il n'y a pas de questions ? Merci beaucoup.

▪ **Médicaments anti-infectieux**

**Evaluateur de l'ANSM** : Ça va être aussi très rapide.

C'est pour deux génériques de valaciclovir :

- le Bluefish ;
- le Zentiva.

Suite à l'arbitrage de valaciclovir en juillet 2010, il y a eu un RCP commun et depuis, un *PSUR worksharing*, pour rajouter des effets indésirables dans le RCP, notamment :

- délires, en tant que fréquence rare ; et
- hématurie, en tant que peu fréquent.

Pour les deux valaciclovir et pour le Bluefish, la firme a demandé à enlever une indication brevetée. L'ANSM n'est pas compétente en matière de propriété intellectuelle. De ce fait, on ne peut pas refuser. Elle souhaite la suppression de l'indication : « prévention des infections génitales récidivantes à virus Herpès simplex chez le sujet immunocompétent, souffrant au moins de six récurrences par an ». En effet, cette indication est juste indiquée, actuellement, pour le princeps.

Sinon, rien de spécial non plus.

**M. VITTECOQ** : D'accord.

**M. DIQUET** : Pourquoi ça ? J'ai bien lu que l'Afssaps ou l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) n'est pas compétente. Cependant, ce n'est tout de même pas fréquent qu'une firme souhaite supprimer une indication.

**M. VITTECOQ** : C'est une protection intellectuelle.

**Evaluateur de l'ANSM** : C'est assez courant même. On en voit assez régulièrement.

**M. DIQUET** : C'est ça. D'où la mention : « On n'est pas compétent au plan juridique ». Néanmoins, c'est pour se protéger un peu plus.

**Evaluateur de l'ANSM** : C'est-à-dire que, ce n'est pas que l'on n'est pas compétent du point de vue juridique. C'est que nous, nous ne gérons pas les brevets. De ce fait, c'est la firme qui souhaite se mettre en conformité et qui souhaite retirer dans l'indication parce qu'elle n'a pas le droit de l'utiliser. Me trompe-je ?

**M. LECHAT** : Non, on laisse la responsabilité à la firme de gérer les brevets et les péremptions de brevet. Nous, on n'a pas l'information.

**M. DIQUET** : Par ailleurs, la subtile nuance entre forte somnolence et trouble de la conscience, c'est une... ?

Ils doivent faire une procédure de *worksharing* pour arriver à changer ça ?

**M. LECHAT** : J'ose espérer que ce n'est pas uniquement ça. C'est le *worksharing*. C'est une harmonisation. Peut-être que parfois, vous n'avez pas tellement de divergence entre les différentes AMM. Je suppose que ça doit être ça.

**M. VITTECOQ** : Ce qui me perturbe quelque peu, c'est que l'ex Afssaps ou l'ANSM n'est pas compétente pour juger de ça. Cependant, nous, on serait compétent. A vrai dire, tout le monde serait ennuyé si jamais on disait : « Non, après tout, on n'est pas d'accord ». Je ne sais pas ce qui se passerait à ce moment-là. On ne va pas essayer.



**M. LECHAT** : Je suppose que ce genre de dossier ne passera plus dans les commissions AMM.

**M. MORELLE** : Vous l'avez déjà fait il y a quelques années.

**M. VITTECOQ** : On l'a fait il y a quelques années ?

**M. MORELLE** : A l'époque, le pharmaceutique était revenu vous expliquer...

**M. VITTECOQ** : Qu'il ne fallait plus jamais faire ça.

**M. LECHAT** : Peut-être que ce genre de dossier ne passera plus dans la future commission de...

**Evaluateur de l'ANSM** : Effectivement, dans les futures propositions de fonctionnement des futures instances, il est proposé que ce type de dossier ne soit géré qu'uniquement en interne et ne fasse pas appel à l'expertise externe.

**M. VITTECOQ** : L'ANSM redevient compétente.

**M. VITTECOQ** : Merci beaucoup.

#### ▪ Médicaments de diabétologie, urologie et gynécologie

**M. VITTECOQ** : Par la suite, c'est l'endocrinologie, c'est ça ? M. DETILLEUX, comme il y a du Biogaran, si vous pouvez nous quitter.

**Evaluateur de l'ANSM** : Pour le premier dossier, un contraceptif générique à base de drospirénone, c'est un alignement sur le princeps pour le risque de thrombose (alignement simple). C'est la seule spécialité nationale générique qui n'était pas encore alignée sur le princeps. Maintenant, c'est fait.

Vous avez, en page 228, Gyno Pévaryl. Pour ce traitement local des mycoses par voie vaginale, plusieurs rubriques sont proposées à la modification par la firme. C'est un avis favorable, sauf pour la rubrique 4.5 et 4.9 dont le libellé avait été revu l'année dernière et qui était adapté.

Je vais faire aussi mes deux autres produits.

En page 303, on passe à Tricilest. Ça, c'est un alignement sur un dossier qui a été vu. C'est un contraceptif oral qui contient les mêmes substances (norgestimate, éthinylestradiol), l'année dernière, qui s'appelait Cilest. C'est de la même firme. On va aligner les rubriques. Est-ce qu'il y a des commentaires spécifiques ?

**M. VITTECOQ** : Non.

**Evaluateur de l'ANSM** : Enfin, le dernier dossier, en page 327, concerne encore un contraceptif oral : Triella. C'est le dernier contraceptif oral de première génération qui existe encore sur le marché, à base de noréthistérone. C'est l'occasion de revoir le RCP complètement, pour le mettre à jour. Il est vrai que les contraceptifs de première génération ont quasiment tous disparus. C'est le seul qui subsiste encore sur le marché. Les autres ont été retirés par les firmes. C'est vraiment un tout petit marché.

**M. VITTECOQ** : Pas de commentaires. M. TRINH-DUC.

**M. TRINH-DUC** : Vous ne parlez pas de l'ocytocine ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Si, c'est Gwenaelle qui va le faire.

**Evaluateur de l'ANSM** : D'abord Norprolac ; ce qui est indiqué dans les hyperprolactinémies idiopathiques et les hyperprolactinémies liées à la présence d'un micro ou d'un macroadénome hypophysaire et leurs manifestations cliniques. Il s'agit d'une mise à jour de quasiment toutes les rubriques du RCP puisque l'on va des rubriques de 4.2 à 5.3, suite à une procédure européenne de *PSUR worksharing*. Au niveau des avis, on a quasiment accepté la plupart des demandes du laboratoire, sauf quelques modifications de forme ou de libellé par rapport à ce qui nous a été proposé.

Je ne sais pas si vous avez des commentaires.

L'ocytocine Aguettant, c'est également une mise à jour de la rubrique 4.3 à 4.9 du RCP. L'ocytocine est indiquée dans :

- les insuffisances de contractions utérines en début et en cours de travail ;
- les chirurgies obstétricales ; et
- les atonies utérines consécutives à une hémorragie de la délivrance.

Le laboratoire Aguettant avait demandé un certain nombre de modifications des rubriques. Ce que l'on a fait, c'est que l'on a aligné sur la dernière variation de Syntocinon (également une spécialité à base d'ocytocine

qui date d'il y a quelques mois) avec, notamment comme ajout, une précaution d'emploi chez les patients qui présentent un syndrome du QT ou des syndromes apparentés, sachant que pour le Syntocinon, on a demandé au laboratoire de conduire une étude préclinique sur les canaux h-ERG pour avoir une vision plus claire de l'impact de ce médicament sur le syndrome du QT.

**M. TRINH-DUC** : Pourquoi traite-t-on ce dossier puisqu'il y a encore une demande qui a été faite auprès du laboratoire pour le Syntocinon ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Parce que l'on veut mettre à jour les rubriques de sécurité, notamment sur le QT car on n'aura pas l'étude avant plusieurs mois.

**M. TRINH-DUC** : Par la suite, il faudra le remodifier alors ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Par la suite, en fonction des résultats de l'étude, on modifiera ou non les RCP. Cependant, on préfère tout de même faire les mises à jour puisqu'il y a un certain nombre de rubriques de sécurité et aussi des effets indésirables qui sont modifiés. Par conséquent, on veut que les RCP soient le plus à jour possible. En effet, la modification suite à l'étude ne sera sûrement pas effective avant la fin de l'année.

**M. TRINH-DUC** : Pour la prescription, ça n'a pas changé ? Vous ne modifiez rien par rapport à ça ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Non, il n'y a pas de modifications.

**M. VITTECOQ** : Pourquoi ? Vous voulez que ça change ?

**M. TRINH-DUC** : Non parce que, la dernière fois, on avait dit qu'il fallait que ce soit dans la réserve hospitalière, alors que c'est utilisé même par les sages-femmes dans les accouchements à domicile. C'était la remarque que l'on avait abordé, il y a quelque temps de cela.

**Evaluateur de l'ANSM** : Il y a une enquête qui va être faite auprès des sages-femmes. Suite aux conclusions de cette enquête, on verra si l'on modifie ou pas les conditions de prescription. Cependant, il est vrai que la réserve hospitalière pouvait poser des problèmes puisqu'il y a des utilisations à domicile.

**M. TRINH-DUC** : De plus, je rappelais que c'est un médicament qui est utilisé pour, systématiquement, tous les accouchements.

**M. VITTECOQ** : C'est vraiment bien la commission d'AMM. On va la regretter parce que l'on apprend toujours plein de choses.

**M. TRINH-DUC** : En fait – je parle sous le contrôle de Gwenaëlle – il faut faire cinq unités au moment où l'on passe l'épaule antérieure pour prévenir, justement, les atonies qu'il peut y avoir au moment de la délivrance.

**M. VITTECOQ** : Bien. Merci beaucoup.

#### ▪ Médicaments en cardiologie et thrombose

**M. LIEVRE** : Ce sont des variations. On commence par le carvedilol. C'était un alignement du RCP sur le *Core Safety Profile* (CSP) européen. Ça a abouti à un avis défavorable pour les modifications de la rubrique 4.5 (interactions). On a l'habitude. Il faut que ce soit aligné. On demande que ce soit aligné sur notre thésaurus. Cela dit, je pense qu'il y aura un deuxième tour parce que ça m'étonnerait que la firme accepte pour toutes les modifications du 4.5.

Le reste, ce sont des avis favorables. Il n'y a rien d'extraordinaire. Je pense que M. THERY va nous parler de la rubrique 4.9 qui contient la recommandation de l'utilisation possible du glucagon.

**M. THERY** : Il est écrit (page 399) dans le 4.9 qu'en cas de surdosage en bêtabloquants, il faut utiliser le glucagon par voie intraveineuse.

Je voulais faire un commentaire parce que dans les années 75, 80, il avait été remarqué que le glucagon augmentait l'Adénosine MonoPhosphate cyclique (AMPc) par un mécanisme différent de ceux des catécholamines et que ça renforçait leur contractilité. Surtout, ça ne donnait pas de troubles du rythme. De ce fait, quand ça s'est su, ça a été quelque chose d'explosif. Ça avait fait sensation. Tout le monde s'est mis à utiliser le glucagon dans l'indication qui était, à ce moment-là, conseillée, c'est-à-dire, l'insuffisance cardiaque aiguë, en particulier du postinfarctus. Comme ça ne donnait pas de troubles du rythme, ça semblait tout à fait épatant.

Pour ceux qui l'ont utilisé, la posologie qui était conseillée à l'époque était 5 à 10 mg/h (je faisais partie des utilisateurs). Ça a été dramatique parce que l'on a vu immédiatement apparaître des vomissements incoercibles. Le résultat est que les maux se sont aggravés et que cette mode – si j'ose dire – de glucagon utilisé dans l'insuffisance cardiaque aiguë s'est arrêtée immédiatement. Cependant, je me souviens que,

transitoirement, il y avait une telle demande que l'usine – je crois que c'était des suédois – avait fait une fabrique supplémentaire de glucagon. Par conséquent, cette indication a disparu.

J'ai trouvé ça, avant-hier, dans le gros livre de John Willis Hurst, *The heart* : « Le glucagon augmente la performance myocardique du cœur normal. Il a provoqué un intérêt considérable quand cet effet a été découvert, mais il a été démontré qu'il n'a qu'un effet modeste sur la contractilité du cœur défaillant et apparaît maintenant comme sans intérêt dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. »

Là, à la même époque, il y a eu quelques publications mais c'était très rare. En général, c'étaient des cas cliniques isolés – forcément – concernant l'utilisation du glucagon dans le traitement de l'intoxication par les bêtabloquants, avec les mêmes ennuis.

Là, il y a une deuxième citation que je fais. C'est Leier, dans "*Cardiotonic drugs*". Il dit : « Le glucagon a été proposé comme méthode pour augmenter la contractilité des patients traités par bêtabloquants, court-circuitant le blocage du récepteur. Dans l'expérience de l'auteur, le glucagon provoque plus de nausées et de vomissements que d'augmentation du débit cardiaque. »

Cette indication se trouve dans le RCP en chaîne, comme ça, depuis perpète, sans que l'on ne sache bien, pour finir, si elle est valable ou pas.

La question que je pose est qu'il faudrait tout de même crever l'abcès et revoir, au départ, ces publications, voir si elles sont valables. A ce moment-là, il faudra mettre dans les indications du glucagon : intoxication par le bêtabloquant, puis maintenir ça, bien entendu, dans le 4.9 des bêtabloquants ou alors, le retirer. La crainte que j'ai est que l'on donne le conseil d'utiliser un produit qui est peut-être beaucoup plus toxique que le bénéfique qu'il apporte. En effet, l'utilisation que l'on en a eue dans les années 75, 80, c'était épouvantable. Ça s'est arrêté tout de suite. Tous les gens qui l'ont essayé, c'était en insuffisance cardiaque aiguë. Quand c'est reporté dans le traitement des surdosages en bêtabloquants, on va amener, apparemment, les mêmes ennuis.

J'ai essayé de faire une bibliographie. J'ai commencé, mais je ne m'en sors pas parce que les références, ce sont *practitioners*, ce sont *clims*, des choses comme ça que je ne trouve pas. Il y a une référence que j'ai trouvée. C'était en 75, dans le *New England*. Cependant, c'est une lettre, tout simplement, à l'éditeur. Je crois qu'il faudra revoir cette affaire parce que c'est toujours répété, sans que l'on ait du tout la certitude que ça sert à quelque chose et surtout, que ce n'est pas nocif.

**M. LECHAT** : Vous avez regardé ? C'est dans tous les bêtabloquants ?

**M. THERY** : Tous les bêtabloquants, oui.

**M. LIEVRE** : Ça a été entériné au niveau du *PSUR worksharing* européen. C'est dans tous les bêtabloquants au niveau européen. Quand il y a un *Summary of Clinical Characteristics (SmPC)* harmonisé, c'est dedans.

**M. LECHAT** : Vous vous souvenez, le *PSUR worksharing*, c'était quand ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Tous les *PSUR worksharing* européens, pour les bêta-bloquants ont le glucagon, dans la rubrique 4.9.

**M. LECHAT** : Oui, mais c'est quelle date ?

**M. LIEVRE** : 2010 pour le carvedilol, dans tous les cas.

**M. THERY** : Moi, les références que j'ai, c'est tout de même extraordinaire. C'est *mims*, *mag*, *drug*, *untel*, *clinfarm* (je ne sais pas ce que c'est), *practitioner*. A chaque fois, c'est un cas où deux. Si ! Il y a *New England* et *Annals of emergency medicine*, 84.

**M. LIEVRE** : Ce sont, évidemment, des cas isolés qui sont rapportés. Il n'y a pas eu d'essai. C'est évident.

**M. THERY** : Je termine. J'ai oublié quelque chose d'important. Tout ça a été fait à l'époque où, bien entendu, je crois que le Dobutrex n'existait pas encore. Cependant, il y avait une chose qui n'existait pas, c'était la montée de sonde en urgence quand il y a une bradycardie. Or, maintenant, il faut à peu près, quand on a un tout petit peu d'entraînement, trois minutes pour monter une sonde si la bradycardie est importante. Le reste, on a tout de même, en dehors de l'atropine :

- le Dobutrex ;
- la dopamine ;
- l'Isuprel ;
- l'adrénaline ;

- la noradrénaline.

On a du monde. On a un arsenal considérable pour traiter un surdosage en bêtabloquants.

**M. LECHAT** : C'est marqué : ou les sympatomimétiques du glucagon par voie IntraVeineuse (IV) ou des sympatomimétiques de dobutamine, d'isoprénaline. C'est écrit.

**M. TRINH-DUC** : Sauf que dans toutes les salles d'urgence et dans toutes les salles de déchoquage, le glucagon est bien en bonne en place dans le frigo, justement parce qu'il est rattaché aux bêtabloquants ou à l'hypoglycémie. Cependant, pour tout urgentiste de base, une intoxication aux bêtabloquants, c'est glucagon qui apparaît (justement par cette histoire, par cette habitude, par répétition de le voir apparaître : « glucagon, bêtabloquants », en 4.9). Je partage tout à fait l'avis de M. THERY. Est-ce que c'est quelque chose que l'on... Peut-être que l'on ne peut pas le revoir...

**M. LECHAT** : Est-ce que c'est utilisé par les urgentistes ?

**M. TRINH-DUC** : Bien évidemment qu'ils le font puisque ça apparaît partout. De ce fait, on le fait. Est-ce que ce n'est pas une perte de chance parce que c'est celui-là que l'on va utiliser préférentiellement, plutôt que de monter une sonde parce que l'on dit que peut-être que l'on va pouvoir faire quelque chose, et que l'on va pouvoir avoir une action sur la contractilité et sur la fréquence et tout ce que l'on veut ? En tout cas, c'est celui qui est utilisé en premier. Ça, c'est sûr.

**M. THERY** : Je vais tout de même faire une remarque. Si l'on utilise 1 mg/h, d'après ce que j'avais compris, ça ne sert à rien, mais ça ne fait pas de mal. Par contre, la posologie qui était prévue, c'est entre 5 et 10 mg/h. A ce moment-là, il y a un effet sur la contractilité. Cependant, c'est insupportable pour les malades, en particulier, dans le postinfarctus. Le mal s'aggravait. Je suis sûr que l'on a tué des gens avec ce produit.

**M. VITTECOQ** : M. TRINH-DUC, c'est quelle dose que l'on utilise ? La procédure, c'est quoi ?

**M. TRINH-DUC** : D'abord ce ne sont pas des intoxications qui sont très fréquentes. Là je n'ai pas la posologie en tête. Là, comme ça, je ne peux pas vous la donner. Ceci étant, c'est simplement pour dire que c'est systématiquement rattaché. Pour nous, le glucagon c'est bêtabloquant. Par la suite, il faut regarder sur la fiche.

**M. VITTECOQ** : Dans les RCP de la *Food and Drugs Administration* pour les bêtabloquants, c'est marqué ou pas ? Ou c'est un truc européen finalement ?

**M. THERY** : Je n'ai pas regardé. Cependant, j'ai pas mal de bouquins récents sur les bêtabloquants... Ça été complètement retiré de tout ce que je lis. Si vous prenez les livres de cardiologie de base, ils parlent tout de même d'un tas de choses. Ce sont des bouquins qui font 900 pages. Le glucagon est complètement retiré du traitement d'insuffisance cardiaque et à ma connaissance – je ne l'ai pas trouvé – du traitement des bêtabloquants. Je ne sais pas si ça existe encore quelque part. J'ai l'impression que c'est le coup du canard sauvage si ça continue comme ça.

**M. VITTECOQ** : Des canards à qui l'on coupe la tête et qui continuent à marcher.

**M. THERY** : Ce que je voudrais, c'est qu'on le vérifie. On vérifie que ça sert à quelque chose ou que ça ne sert à rien ; si c'est dangereux ou que c'est efficace. Actuellement, je crois que l'on répète toujours le même message sans l'avoir du tout vérifié. Moi, je ne serais pas contre l'utiliser si la dose est faible et que ça aura montré que c'est efficace. Cependant, on n'en sait rien du tout. Je sais qu'aux doses préconisées, c'est extrêmement dangereux.

**M. VITTECOQ** : Ce que je préconiserai c'est peut-être de regarder ce que fait la *Food and Drugs Administration*. Si c'est international, après tout... Si la *FDA* ne le mentionne pas du tout, il y a peut-être une réflexion à avoir. Je préfère un *Scientific Analysis Group* (SAG) cardiologique parce que c'est un produit européen. Ce n'est pas franco-français.

**M. LECHAT** : Oui, on peut regarder. Il n'y a pas que la *FDA*. Vous avez les japonais, vous avez les australiens. On peut regarder. Je peux éventuellement poser la question au groupe cardiologie, puisque j'en fais partie, du *CHMP*. Je ne sais pas ce que l'on pourrait faire comme procédure parce que si vous voulez retirer une mention comme ça qui est partout, qui a été validée par un *PSUR Worksharing*, il faut des arguments (c'est-à-dire que si tout ce que vous dites est vrai, il faudrait pouvoir, au minimum, démontrer que c'est nocif).

**M. RICHE** : Il faudrait des cas de pharmacovigilance ?

**M. LECHAT** : Ça, c'est une idée.

**M. LIEVRE** : Au chapitre des vieilles notions qui traînent, celles de l'aminophylline dans le bronchospasme, il y a une erreur, ici, dans le relevé d'avis parce que c'est quelque chose qui a été supprimé dans la mesure

où l'aminophylline injectable n'est plus disponible en France. De fait, sur la version que vous avez reçue, c'est présent. Je sais que ça a été supprimé à la suite d'une intervention. Aminophylline peut être administrée en injection intraveineuse lente ou en perfusion. Ça, c'est aussi du passé. Néanmoins, on le retrouve dans tous les RCP de bêtabloquants. En France, c'est obsolète puisque ce n'est plus disponible.

Le dossier suivant est un peu plus intéressant. C'est Innohep, la tinzaparine. La firme demande une indication pour le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) non-grave chez les patients cancéreux.

Je rappelle qu'il y a des recommandations qui favorisent l'utilisation des Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) dans les traitements de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients cancéreux. C'est effectivement fondé sur des méta-analyses qui incluent des études qui ont été faites avec l'énoxaparine, la daltéparine et la tinzaparine. Cependant, il se trouve que seule la daltéparine, pour le moment, a l'AMM parce que la firme a réalisé une étude spécifique qui s'appelle *Comparison of Low-molecular-weight heparin vs Oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous Thromboembolism in patients with cancer* (CLOT) et qui a montré son intérêt dans cette circonstance.

Avec la tinzaparine, on n'a pas d'étude spécifique. Cependant, on a quatre études dans lesquelles des patients cancéreux ont été impliqués. On a surtout deux études relativement importantes dans lesquelles le sous-groupe des patients cancéreux a pu être étudié et pour lesquelles on a des résultats.

Il y a une méta-analyse. Il se trouve que c'est moi qui l'ai réalisée à partir des données qui avaient été fournies par la firme, qui ne permet pas de démontrer – dans le cadre de mon activité à l'ANSM... Ce n'est pas réalisé pour la firme, mais réalisé à l'occasion de la soumission de ce dossier. Cette méta-analyse ne montre pas, sur l'efficacité, de supériorité de la tinzaparine sur les AntiVitamines K (AVK). Elle ne montre pas d'infériorité non plus. Pour la durée du traitement, on a un risque relatif à 0,86. Cependant, l'intervalle de confiance va de 0,55 à 1,35. A douze mois, on a 0,91 avec un intervalle de confiance qui va de 0,66 à 1,26.

En revanche, en ce qui concerne les patients cancéreux (là c'était pour l'ensemble des patients inclus dans ces études), pour le sous-groupe des patients cancéreux, on a une tendance favorable à la fin du traitement avec un Risque Relatif (RR) à 0,60, mais un intervalle de confiance qui va jusqu'à 1,41 (c'est difficile de conclure) et une supériorité quand on regarde à un an. Alors que finalement, il y avait une étude dans laquelle c'était trois mois, et une six mois de traitement. A un an, là, on a un RR à 0,39, intervalle de confiance 0,19 - 0,81. De ce fait, ça semble favorable, mais c'est une analyse en sous-groupe. On a seulement un des temps de mesure qui sort.

En revanche sur les saignements majeurs, on a RR = 0,62 (0,34 – 1,13) (0,30 - 0,93). Là, on a aussi une tendance en faveur de la tinzaparine. Cependant, sur l'ensemble des hémorragies, on a, en effet, une différence significative en faveur de la tinzaparine (RR = 0,71 (0,54 – 0,94).

On a quelque chose qui est quelque peu en demi-teinte, mais qui situe tout de même la tinzaparine dans le lot global des HBPM qui font l'objet des recommandations actuelles de traitement.

On aboutit à une mesure d'instruction dans laquelle le groupe cardiologie reconnaît que le rapport bénéfique / risque de la tinzaparine peut être considéré comme favorable à un traitement prolongé de la Maladie ThromboEmbolique Veineuse (MTEV). Néanmoins, il faudrait mieux définir la population cible (c'est-à-dire des patients qui ont un cancer actif, une situation dans laquelle il est difficile de les équilibrer avec des AVK). Il faudrait définir mieux les conditions de réévaluation de l'utilité du traitement au bout de trois à six mois parce que, finalement, c'est capital de savoir si l'on s'arrête ou si l'on continue. Une analyse de PSUR spécifique chez les patients cancéreux a été demandée parce qu'elle n'avait pas été fournie.

Il y a l'introduction, dans le RCP, d'une recommandation quant à la surveillance des plaquettes puisque l'on est dans une situation dans laquelle on ne peut pas se permettre de faire une surveillance allégée. Je vous rappelle qu'il y a eu une décision qui a été prise récemment sur la surveillance allégée dans les conditions de médecine et non pas de postchirurgical avec les HBPM. Cependant là, on est chez des patients qui sont à haut risque, qui peuvent être considérés comme fragiles et chez qui il faut faire la surveillance complète habituelle du risque de thrombopénie induite par l'héparine ; d'autant que dans la population qui a été étudiée, on avait tout de même détecté environ 1% de Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH), ce qui est tout de même très élevée.

Par ailleurs, on demande quelques précisions aussi sur le 5.1 et l'alignement du libellé d'indication qui, actuellement, est assez (l'indication générale de la tinzaparine) complexe : traitement curatif des thromboses veineuses, traitement curatif des embolies pulmonaires avec beaucoup de détails. On demande que ce soit aligné sur celui de la Fragmine : "traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences", beaucoup plus court et sans doute beaucoup plus pertinent.

**M. ALBIN** : Juste une remarque. Vous le savez probablement. Il y a deux ans, a été mise à jour une recommandation officielle de l'Institut national du cancer sur l'utilisation des AVK et la non-utilisation, en particulier chez les cancéreux, des AVK au bénéfice des HBPM. Par ailleurs, je crois même qu'il existe une recommandation sur la surveillance des plaquettes des patients sous HBPM, les patients cancéreux. C'est pour dire que ce serait bien que ça soit en harmonie avec ces recommandations qui sont officielles, mises à jour récemment et utilisées par la communauté.

**M. VITTECOQ** : Pour la communauté des cancérologues, les AVK qui n'ont pas l'AMM ne sont pas utilisées.

**M. ALBIN** : En principe, pas d'AVK chez les patients cancéreux pour le problème du délai d'action en cas de phénomène hémorragique surajouté à une thrombopénie postchimiothérapie. Par conséquent, l'utilisation des HBPM est préférentielle.

**M. LIEVRE** : Ça va tout à fait dans le sens de la demande que l'on a faite de mieux définir la population cible. En effet, quand on a ce souci de thrombopénie postchimiothérapie, c'est effectivement que le patient est dans une phase active de son cancer ou en phase de traitement chimiothérapeutique, et non pas un patient qui aurait un antécédent de cancer d'il y a quelques années et qui n'est plus dans cette phase-là. C'est une précision qui est importante sur la population cible.

**M. VITTECOQ** : Sur l'évolutivité du cancer, c'est justifié ?

**M. ALBIN** : Clairement. Ces patients sous chimiothérapie recevant une thérapie spécifique poursuivent des anticoagulants, pas d'arrêt. Il y a arrêt des anticoagulants quand il n'est plus sous traitement spécifique. Cependant, un patient qui fait un phénomène thromboembolique embolie pulmonaire phlébite et qui est sous chimiothérapie garde le traitement anticoagulant, HBPM.

Sincèrement, l'Institut national du cancer a mis en place une recommandation. Elle a été mise à jour, il y a deux ans. C'est bien de la connaître et que l'on soit en phase avec cette recommandation qui, a priori, est suivie par la communauté.

**M. LIEVRE** : Tout à fait. De toute façon, les recommandations de la communauté cardiologique vasculaire sont les mêmes. C'est le choix privilégié des HBPM et dans le traitement de la MTEV chez les patients qui ont un cancer. Le problème est que du point de vue de l'AMM, pour le moment, il n'y a que la Fragmine qui a une AMM. Là, la tinzaparine demande une sorte d'alignement. En pratique, c'est la tinzaparine qui est, de loin, la plus utilisée en France.

**M. TRINH-DUC** : Ce d'autant plus que je crois que dans les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa), la tinzaparine apparaît déjà. Là aussi, ça reprend un peu le propos de tout à l'heure où l'on se retrouve « mis devant le fait accompli » en disant : « Puisque c'est déjà dans les recommandations, on ne peut pas s'opposer à l'autorisation de mise sur le marché. » On se retrouve avec un dossier d'une tinzaparine où M. LIEVRE a fini par trouver que ça saigne peut-être un peu moins, mais qu'en termes d'efficacité, ce n'est pas génial ; alors que dans CLOT, l'étude qui avait été faite avec la daltéparine montrait une supériorité par rapport aux AVK.

En pratique, là, l'autorisation, ils vont probablement l'obtenir. Ils vont continuer à faire leur *marketing* chez Leo ; ce que ne fait pas l'autre. Cependant, ça, c'est leur problème. On va favoriser, on va encourager l'utilisation de la tinzaparine avec un niveau de preuve qui est relativement faible – et je pèse mes mots quand on a entendu le propos de M. LIEVRE – en termes d'efficacité, alors qu'il existe un autre médicament. De plus, il n'a pas été comparé à la daltéparine. Elle a été comparée aux AVK, la tinzaparine (qui est supérieure aux AVK). La recommandation dit : « Vous pouvez utiliser daltéparine, vous pouvez utiliser aussi... » Je ne crois pas que les recommandations disent : « Vous pouvez utiliser la tinzaparine. Cependant, la daltéparine a montré une supériorité que n'a pas montrée la tinzaparine. »

**M. ALBIN** : Je n'arrive pas à retrouver. Cependant, je crois qu'il y a quelque chose, tout de même, sur l'aspect réglementaire qui est dit dans la recommandation, comme quoi telle molécule a l'indication. Il me semble que c'est dit quelque part.

**M. TRINH-DUC** : Bien évidemment que dans les recommandations, il apparaît sûrement que la tinzaparine peut être utilisée mais qu'elle n'a pas encore, à ce jour, l'AMM. C'est justement son passage, là, ces jours-ci. C'est de dire : est-ce qu'on lui donne ou pas l'AMM, en sachant qu'il y a un autre produit qui a une étude, qui a un niveau de preuve bien supérieur et qui a, en plus, montré une supériorité, ce que ne fait pas la tinzaparine ?

En pratique, qu'est-ce qui va se faire, demain, quand l'AMM sera obtenue ? Le laboratoire Leo va se déplacer partout en disant : « Ça y est. Maintenant, on a l'AMM. Vous pouvez y aller. Non seulement il y a la recommandation de l'INCa, mais en plus vous avez l'AMM. De ce fait, vous pouvez y aller. » Ça va continuer à se faire puisque je crois que c'est la majorité.

**Evaluateur de l'ANSM** : Il faut savoir que la Fragmine a certainement rencontré des problèmes de commercialisation. Le laboratoire a en effet développé une présentation spécifique pour l'indication chez les patients cancéreux, qui n'est commercialisée que depuis novembre 2011. Cela explique peut-être pourquoi la Fragmine est moins utilisée que l'Innohep. De plus, le schéma posologique est moins pratique avec un premier mois de traitement qu'il faut adapter au poids. De ce fait, il y a un flacon multidoses pour ce 1er mois de traitement. Ensuite, après un mois de traitement, on passe à un schéma plus classique avec des seringues préremplies, donc plus simple. En conclusion, il est vrai que le traitement avec Fragmine est moins pratique que le traitement Innohep.

**M. BAUMELOU** : Je voulais demander à M. LIEVRE, est-ce que dans les essais que vous avez vus, il y a eu une évaluation de la tolérance locale ? Ce sont tout de même des maladies chroniques maintenant, le cancer. Ce sont des patients qui se retrouvent avec des parois abdominales, mais dans des états, avec des nodules, des douleurs. Est-ce que c'est évalué ça ? Faire six mois d'une héparine de bas poids moléculaire dans un panicule adipeux quelque peu important, ça peut être l'enfer.

**M. THERY** : Il y en a beaucoup qui arrêtent d'ailleurs.

**M. LIEVRE** : Malheureusement, comme d'habitude, dans les articles, il n'y a pratiquement rien sur les événements indésirables. C'est toujours la portion congrue. On dit qu'il n'y a rien de grave.

Mis à part cela, ce sont les TIH qui sont rapportées. Là, évidemment, on se centre là-dessus (les hémorragies et les TIH). Le reste, on n'en parle même pas. D'une manière générale, on peut remarquer que les articles rapportant des essais thérapeutiques sont extrêmement légers sur tout sur ce qui est sécurité. On rapporte la partie résultat : c'est 9/10<sup>ème</sup> sur l'efficacité. Par ailleurs, on a quelques lignes sur la sécurité en disant : « Oui, tout va bien ».

**M. BAUMELOU** : Cependant, c'est un état qui n'est tout de même pas satisfaisant pour mettre des médicaments sur le marché. En effet, on leur donne des AMM dont, très souvent, on ne peut pas s'y conformer. Six mois d'une héparine de bas poids moléculaire dans un panicule adipeux quelque peu important au niveau de la paroi abdominale, c'est infaisable du point de vue douleur et c'est infaisable du point de vue dystrophie...

Il va bien falloir, un jour, que l'on s'intéresse à la manière dont les patients tolèrent les médicaments, mais tolèrent sur le plan symptomatique, sur le plan qualité de vie, surtout dans une maladie comme le cancer qui n'est plus un machin qui tue en six mois ou en un an, mais que l'on va garder pendant huit, dix ans. Je trouve que c'est un vrai problème qui dépasse largement ce dossier.

**M. LIEVRE** : On n'envisage tout de même pas des utilisations de plusieurs années. Actuellement, l'expérience est de trois à six mois. C'est déjà un traitement long dans la maladie thromboembolique veineuse. Il n'y a que certaines indications dans lesquelles les récurrences de... Il y a des indications de traitement très long par les AVK. Cependant, le cancer ne va pas rester sous chimiothérapie active pendant des durées aussi longues. Je ne pense pas que là, on soit dans cette configuration ... Néanmoins, on est à trois à six mois.

**M. ALBIN** : Le thalidomide, il y a des risques thromboemboliques connus. De ce fait, c'est en fonction du risque. Est-ce systématique ? C'est sûr qu'il faut apprécier le risque thromboembolique pour mettre en place une prévention.

**M. TRINH-DUC** : C'est pour ça que ça me paraissait quelque peu excessif, dans les recommandations de l'INCa, de dire que tous les patients cancéreux avec un traitement actif ne doivent plus avoir d'antivitamines K. Vous venez de dire, tout à l'heure, qu'il fallait faire une évaluation par patient. On parlait du thalidomide. Il y a d'autres thérapeutiques qui ne nécessitent peut-être pas de mettre ces patients sous HBPM. On a pris l'exemple « simple » de la tolérance cutanée où il peut y avoir des durées beaucoup plus longues. D'avoir été aussi tranché... A mon avis, on n'est pas là pour voir les recommandations de l'INCa. Finalement, à vous entendre, ce n'est plus du tout d'AVK chez ces patients-là.

**M. ALBIN** : C'est tout de même l'attitude commune. J'ai peut-être été un peu tranché. Il est vrai qu'au bout de trois à six mois, si le patient a un peu le ras-le-bol de faire des injections, on peut en discuter avec lui.

Par ailleurs il y a aussi la notion de maladie active, vous savez. Vous avez des maladies très actives avec des patients qui ont une prolifération tumorale qui prolifère avec une chimiothérapie intensive qu'il faut mettre en place. Eux, ils sont vraiment à risque thromboembolique. Vous avez, de l'autre côté, une maladie avec un temps de doublement plus court, qui évolue plus lentement. Tout ça, ça se discute. J'ai donné une idée générale sur les AVK. Il est vrai qu'habituellement, on évite les AVK. Par la suite, il est vrai qu'après trois mois, vous pouvez discuter des avantages et inconvénients avec votre patient.

Ce qui était important, d'après moi, c'est la notion de recommandation qui existe. Pour les praticiens, c'est important qu'il y ait une sorte de continuité entre la recommandation et ce que l'on fait ici. Par la suite, il faut la lire attentivement.

**M. LECHAT** : Juste deux points. Peut-être que ce serait une ouverture pour le futur, pour les autres anticoagulants type dabigatran qui pourraient peut-être être par voie orale. A ce moment-là, on éviterait les complications dans l'injection sous-cutanée.

Cependant, on n'y est pas. M. LIEVRE, par rapport aux résultats de votre méta-analyse sur les complications thromboemboliques, vous avez un risque relatif à 0,60. C'est sûr qu'il n'y a pas beaucoup de patients. Cependant, par rapport à l'étude CLOT où il y avait, je suppose, beaucoup plus de patients avec la Fragmine, le risque relatif par rapport au... c'était versus AVK. C'était du même ordre ?

**M. LIEVRE** : Oui, c'était du même ordre.

**M. LECHAT** : Si vous voulez, on a une question de puissance. Il est vrai ce n'est pas significatif parce que vous...

**M. LIEVRE** : C'était du même ordre. Quand on regarde la méta-analyse qui a inclus énoxaparine, daltéparine et tinzaparine, elle est très homogène. Il n'y a aucune hétérogénéité ; ce qui fait que l'on peut se risquer à considérer ces trois HBPM comme ayant un effet de classe.

**M. LECHAT** : Ce qui est tout de même... On a de forts arguments pour le penser.

Kredex c'est comme carvédilol. De ce fait, je passe.

Le minoxidil, Lonoten. C'était une demande, encore, d'harmonisation avec le *Core Data Sheet*. On avait, en 2011, posé une mesure d'instruction à propos des données de sécurité précliniques et un avis défavorable sur le 5.2, ainsi que pour des recommandations de posologie et des mises en garde qui n'étaient pas appuyées par des résultats de pharmacocinétique.

La firme a répondu. Finalement, on aboutit à un avis favorable pour le 4.2, le 4.4, le 4.6 et un avis favorable sous-réserves pour le 5.2 parce que l'on demande la suppression de la mention de la biodisponibilité comparable des formes orales et comprimés, et les formes solubles puisque les formes solubles n'existent plus.

Pour le 5.3, un petit détail : chez l'animal, on voit apparaître, à forte dose pendant longtemps, des lésions myocardiques. Ces lésions myocardiques sont probablement dues au fait que le produit étant un vasodilatateur assez puissant, il entraîne des tachycardies, dues à une baisse de pression. Les lésions myocardiques sont interprétées comme étant secondaires à une tachycardie importante et prolongée.

Cependant, la firme voulait écarter la possibilité de telle lésion chez l'homme, sur des arguments d'autopsies qui ont peu de valeurs. On demande à remplacer par « toutefois le risque chez l'homme ne peut être exclu ». C'est tout. C'est un petit détail.

**M. VITTECOQ** : C'est assez étonnant. Ce qu'ils ont proposé de... tout ce qui est marqué sur les autopsies, là, c'est sidérant. Ça ne donnait pas trop envie de prendre le médicament.

**M. LIEVRE** : De toute façon, le minoxidil est très peu utilisé. Je ne m'en souviens plus si l'on avait... Je crois que l'on avait regardé. Le nombre de patients traités en France est très faible. Il est beaucoup plus utilisé...

**M. VITTECOQ** : Le nombre est très faible. Cependant, il y a 242 autopsies. Je ne sais pas si l'on a déjà marqué, dans un RCP, quelque chose comme ça. 242 autopsies pratiquées chez l'homme.

**M. LIEVRE** : J'ai un patient qui avait été exposé au minoxidil. Ça ne veut pas dire que... C'est un vieux produit.

**M. VITTECOQ** : C'est pour ça que j'ai toujours refusé d'en prendre.

**M. LIEVRE** : A l'heure actuelle, on ne fait plus beaucoup d'autopsies. C'est un très vieux produit, minoxidil, qui a été utilisé plus dans les années 60-70 que maintenant, et qui a d'énormes inconvénients. Il entraîne une rétention hydrique très importante qui fait que l'on doit obligatoirement l'utiliser en présence d'un diurétique. Il entraîne des tachycardies ; ce qui fait que l'on doit l'associer aussi à un bêtabloquant. C'est un médicament de dernier recours pour des hypertensions qui sont assez réfractaires à tout traitement. C'est vraiment confidentiel.

**M. VITTECOQ** : Est-ce que l'on pourrait garder ce médicament ?

**M. LIEVRE** : Je suis assez surpris, d'ailleurs, de voir apparaître quelque chose qui n'est pas pour cette AMM-là, mais qui apparaîtra plus tard. Le groupe cardiologie a reçu une demande pour une modification,



encore, du RCP concernant l'utilisation pédiatrique. Que l'on puisse envisager du minoxidil chez l'enfant, ça me semble tout de même assez extraordinaire.

Maintenant, je crois que pour ces patients extrêmement difficiles à équilibrer, on a d'autres moyens, et en particulier la dénervation rénale, et sans doute un champ d'investigation future qui commence déjà à être utilisé à l'heure actuelle.

**M. THERY** : Je vais jouer les anciens combattants aussi parce que je l'ai utilisé quand c'était sorti, à l'époque. On arrêta très vite parce que ça donne de la moustache et de la barbe chez les femmes. C'est tout de même assez gênant. Ça donne une rétention hydrique considérable, avec une chute tensionnelle. Le seul traitement possible est d'injecter du chlorure de sodium par voie veineuse, pour faire disparaître ces œdèmes. C'est un paradoxe extraordinaire.

Si le malade est un insuffisant cardiaque, ça pose des problèmes considérables. Ça donne des péricardites. Ça augmente considérablement l'angiotensine II ; ce que l'on veut essayer d'éviter, bien entendu. Ça donne des tas d'ennuis. Je croyais que c'était plus du tout utilisé. Or, ça l'est encore.

Quand on regarde les recommandations diverses, il y a des tas de produits, il y a des tas de recettes. Cependant, il n'y a plus jamais de minoxidil décrit dans les recommandations. Ce produit continue à exister, mais je croyais que ce n'était plus utilisé. Or, on avait demandé combien... Ça se donne encore, en France, dans une quantité qui n'est pas très élevée ? Je ne sais pas si vous avez...

**M. LIEVRE** : Pour quelques centaines de patients.

**M. THERY** : En particulier chez les enfants.

**M. LECHAT** : Ce produit est en tête de liste des produits à réévaluer bénéfique / risque, des vieilles AMM. Il est en tête de liste. Par conséquent, vous aurez peut-être le loisir de le supprimer.

**M. VITTECOQ** : C'est là où je trouve que l'on se tire... En effet, quand on regarde la page 452, il y a le RCP qui est proposé. Il est proposé par la firme où ils marquent ces 242 autopsies-là. Pourquoi voulez-vous le supprimer ? Ça va vous rendre service, plutôt, de laisser toutes ces autopsies au moment où il va falloir...

**M. LIEVRE** : On veut apporter la mention que : « L'existence d'un risque de lésions myocardiques chez l'homme ne peut pas être exclue ». C'est tout. Ce n'est pas parce que l'on a des résultats d'autopsies négatives chez des patients qui ont été exposés au minoxidil que ça veut dire qu'il n'y a aucun risque. L'argument est considéré comme insuffisant pour dire qu'il n'y a pas de risque.

Pour terminer, ciprofibrate. On a déjà parlé de ça, il y a quelques deux AMM si je me souviens bien. C'est à la suite de l'arbitrage européen qui a reconnu aux fibrates, d'une manière générique (effet de classe), un effet sur la diminution du risque d'infarctus, malgré l'absence totale de preuve, pour le ciprofibrate en particulier. Le seul produit pour lequel on ait vraiment la démonstration est le gemfibrozil, et dans des sous-groupes de patients avec le fénofibrate. Cependant, pour le ciprofibrate, on n'a strictement rien. Néanmoins, il bénéficie de la mansuétude du CHMP.

**M. VITTECOQ** : Merci beaucoup M. LIEVRE.

#### ▪ Médicaments en pneumologie, ORL et ophtalmologie

**Evaluateur de l'ANSM** : C'est une procédure nationale concernant une demande de modification de l'information pour Civigel qui est un traitement de la sécheresse oculaire. Un certain nombre de modifications étaient demandées, notamment pour la rubrique 4.8 : il s'agissait plutôt d'un reclassement des effets indésirables, pour tenir compte des mentions répertoriées dans les *Periodic Safety Update Reports*. Tout a été accepté sauf la rubrique 4.9 qui du point de vue du groupe, n'est pas très adaptée. En effet, le laboratoire écrit que si l'on met deux gouttes, la deuxième goutte ressort, ce qui est vrai. Mais ce n'est tout de même pas recommandé parce que pour les produits actifs, on peut voir des surdosages ou des effets indésirables avec l'administration de deux gouttes successives. De ce fait, on n'a pas accepté cette mention. Ce n'est pas un produit qui présente un danger majeur. C'est un excipient, un épaississant pour permettre l'hydratation de la cornée pendant un temps prolongé par rapport à un sérum physiologique.

Le deuxième produit que j'avais à vous présenter, c'est une procédure décentralisée France destinataire, une procédure européenne. Il s'agit de la traduction du RCP et notice de la procédure qui a déjà été acceptée. C'est un implant de corticoïde qui est destiné au traitement des œdèmes maculaires chroniques du diabétique. C'est le premier corticoïde qui est accepté dans cette indication. Cependant, nous avons déjà des implants de corticoïde qui ont été acceptés dans d'autres indications comme les uvéites chroniques. Là, c'est un autre corticoïde. C'est de la fluocinolone qui est un peu plus pourvoyeur de cataracte et d'augmentation de la pression intra-oculaire. Son indication a été limitée aux œdèmes chroniques du

diabétique et en dernière intention (c'est-à-dire après les traitements qui, maintenant, sont bien validés, qui comme le laser et l'anti-VEGF (*Vascular Endothelium Growth Factor*) enregistré dans cette indication).

**M. VITTECOQ** : Merci.

▪ **Médicaments de prescription médicale facultative**

**M. LIARD** : Je vais revenir un peu sur le diclofénac. Il y a évidemment une cohérence puisque l'on traite le même dossier. Cependant, je n'avais pas connaissance de vos conclusions. J'ai pris simplement connaissance des conclusions dans le dossier qui nous a été envoyé cette fois-là. Je ne les connaissais pas précédemment. J'aimerais bien que l'on puisse en discuter. On va parler tout de suite, si vous voulez, du diclofénac. C'est page 542.

Si j'ai bien compris, il y a eu un *Paediatric Worksharing* qui indique que : « Chez l'enfant, le rapport bénéfique / risque est positif pour l'utilisation de la forme topique de diclofénac chez l'enfant et l'adolescent, avec limitation de l'indication au traitement de courte durée en traumatologie bénigne telle que : entorse, foulure, contusion ; une limitation de l'âge qui est à partir de 14 ans pour les formes galéniques sans dose fixe comme les gel-crèmes, et à partir de 16 ans pour les formes galéniques avec dose fixe comme les emplâtres médicamenteux. »

La conclusion du groupe interne, page 549, est de dire : « Il est nécessaire de procéder à une harmonisation de la formation médicale de l'ensemble des spécialités topiques contenant du diclofénac ». Ça me semble assez intéressant. Pour ce faire conjointement : « Il sera demandé, par courrier officiel de l'ANSM au laboratoire, de se prononcer sur le statut de leur spécialité afin de choisir entre la Prescription Médicale Obligatoire (PMO) et la Prescription Médicale Facultative (PMF). »

Là où je suis un peu plus troublé, c'est que les conclusions que vous portez, ce sont pour les spécialités de PMO réservées à l'adulte de plus de 18 ans, et pour les spécialités de PMF réservées à l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.

Pourquoi, quitte à harmoniser, ne se conforme-t-on pas aux conclusions du *Paediatric Worksharing* qui étaient de 14 ans et 16 ans ? Je sais qu'historiquement, nous avons 15 ans, en France, pour les formes topiques actuellement. Cependant, si l'on fait une harmonisation, pourquoi ne se conforme-t-on pas au *Paediatric Worksharing* ? Sur quels arguments ?

La question suivante que je voudrais poser, c'est : est-ce que le courrier demandant de se positionner aux firmes est parti ? Qui traite les réponses ? Comment vont-elles l'être ? Est-ce que le groupe PMF va être impliqué dans l'étude de ces réponses ? Ce qui nous permettrait d'éclairer, par la suite, le traitement des dossiers que l'on peut avoir, très nombreux, concernant le diclofénac par voie topique, et notamment celui que je vais rapporter tout à l'heure. En effet, nous nous sommes conformés à ces recommandations-là, mais que je ne connaissais pas dans les détails. Or, si on les modifie, je crois qu'il faudrait également modifier nos conclusions.

Je répète mes questions : pourquoi 15 ans et pas 14 ans et 16 ans comme le recommande le *Paediatric Worksharing* ? Deuxièmement, le courrier, est-ce qu'il est parti ? Est-ce qu'il a été envoyé ? Est-ce qu'il y a des réponses des firmes ? Qui traite les réponses ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Qu'est-ce que je peux vous dire là-dessus ? Les courriers ne sont pas partis puisque nous attendions que la commission se prononce. Il faudra voir avec les affaires juridiques et réglementaires pour que les courriers soient partis. On avait fait la même chose pour les ibuprofènes. A un moment où ibuprofène avait été exonéré pour la dose de 400 mg, il y avait des laboratoires qui voulaient rester en PMO et d'autres qui voulaient passer en PMF. De ce fait, c'est un procédé que l'on fera à l'issue de la commission d'AMM.

Maintenant, pourquoi n'avons-nous pas considéré le 14 ans ? En France – ça, c'est de tradition – on considère l'âge de 15 ans. De ce fait, si l'on modifie, pourquoi pas ? Cependant, il va falloir revoir toutes les spécialités où il est mentionné : « Enfants et adolescents à partir de 15 ans ». C'est juste une limitation d'âge. Là encore, dans le *Paediatric Worksharing*, il n'y a pas de justification à 14 ans. Pourquoi 14 ans, pas 15 ans ? C'est assez flou. C'est la dysharmonie qui existe au niveau européen. Si l'on revisite cette limite d'âge des enfants et adolescents à partir de 14 ans, pourquoi pas la revoir pour toutes les spécialités, en France ?

**M. LIARD** : Ce n'est pas tout à fait clair pour le diclofénac parce qu'il y avait un essai thérapeutique à partir de 14 ans. Je ne sais pas où il est, mais de mémoire, il existait. C'est un travail, là-dessus, qui justifiait 14 ans.

**Evaluateur de l'ANSM** : Cependant, on peut se baser sur un essai thérapeutique avec des enfants de 14 ans. Les autres essais sont faits avec des enfants à partir de 15 ans. C'est ça qui est un peu...

**M. LIARD** : C'était pour cette raison qu'ils ont demandé 14 ans.

**Evaluateur de l'ANSM** : La classification d'âge aussi qui est donnée par l'EMA, comme je l'ai mis dans ma note est: si les enfants sont considérés de 2 à 11 ans et les adolescents de 12 à 16, 18 ans, 14 ans, ça se place où ?

**M. VITTECOQ** : Une question : à partir du moment où le *Paediatric Worksharing* suggère ça, on n'est pas obligé de le suivre ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Non.

**M. LECHAT** : Si.

**Evaluateur de l'ANSM** : Non, nous ne sommes pas obligés. Le *Paediatric Worksharing*, ce sont des recommandations qui ne sont pas opposables. Ce n'est pas une obligation pour les pays. Si des pays considèrent qu'ils ont déjà une information pédiatrique qui est nécessaire et suffisante, ils ne sont pas obligés. Le *Paediatric Worksharing*, c'est une harmonisation, mais c'est aussi pour informer sur ce qui est fait chez les enfants.

Le diclofénac, on avait déjà des mentions. Remplacer les nôtres par le *Paediatric Worksharing*, pourquoi pas ? Cependant, c'est une réflexion qui doit être faite au niveau de la commission d'AMM.

Il y a des pays (par exemple, ça été le cas pour le diclofénac, mais là, c'était par voie orale) qui voulaient supprimer des indications chez les enfants. Nous nous sommes opposés. Nous n'avons pas suivi le *Paediatric Worksharing*.

Il est vrai qu'il y a déjà, en France, une dysharmonie entre les spécialités diclofénac en PMO et en PMF. Déjà, si l'on pouvait essayer d'harmoniser, ce serait bien.

**M. VITTECOQ** : En PMF, c'est quoi l'âge ?

**M. LIARD** : C'est 15 ans actuellement.

**Evaluateur de l'ANSM** : On considère, en France, qu'à partir de 15 ans, on peut être considéré presque comme un adulte. 14 ans, si l'on diminue, pourquoi pas ? Cependant, à ce moment-là, on passe dans l'adolescence et...

**M. VITTECOQ** : M. BOUR, est-ce que l'on peut imaginer que la toxicité hépatique serait différente entre 14, 15 et 16 ans ?

**M. BOUR** : Non, je ne sais pas. La toxicité hépatique, par voie topique, est tout de même plus qu'exceptionnelle. Néanmoins, ça existe.

**M. VITTECOQ** : Je ne sais pas. J'essaie de trouver un...

**M. BOUR** : Il ne faut pas dire que ça n'existe pas. Ça existe. Il y a des cas, même, d'évolution fatale. Il n'y en a pas beaucoup, mais ça existe. De toute façon, un gamin qui a un traumatisme à 7 ans, sa maman va lui mettre du...

**M. VITTECOQ** : M. le directeur.

**M. LECHAT** : Je suis quelque peu perplexe sur ce *Worksharing* parce que l'on compare avec métoprolol dont n'a pas voulu suivre le *Worksharing*. On a été obligé de lancer un arbitrage européen sur la contre-indication chez l'enfant. La preuve, on n'est pas suivi. De ce fait, on va être obligé de garder l'indication. Je suis quelque peu perturbé parce que ça ne sert à rien si l'on fait un *Worksharing* et que l'on dise, par la suite...

**Evaluateur de l'ANSM** : Il faut relire le règlement qui est lié au *Paediatric Worksharing*. Normalement, c'est juste pour l'information pédiatrique quand elle n'est pas mentionnée dans les spécialités. Le cadre réglementaire du *Paediatric Worksharing*... Je suis surpris que la France ait lancé un arbitrage, par contre.

**M. LECHAT** : Parce que l'on était obligé. Justement, on a rajouté une contre-indication. Quand vous me dites : « On peut supprimer une indication... »

**Evaluateur de l'ANSM** : Attendez. Qui était à l'initiative de *Paediatric Worksharing* ?

**M. LECHAT** : Ce n'est pas nous. Je ne sais plus pour métoprolol.

**Evaluateur de l'ANSM** : L'Allemagne voulait rajouter une contre-indication. La France était contre.

**M. LECHAT** : Non, justement. C'est nous qui avons voulu rajouter la contre-indication.

**Evaluateur de l'ANSM** : Dans ce cas-là, oui. Si c'est vous qui proposez autre chose, en plus du *Paediatric Worksharing*, effectivement, vous êtes passés en arbitrage.

**M. LECHAT** : Justement, on ne suivait pas le *Worksharing*. C'est pour ça quand on ne le suit pas – c'est ce que je veux vous dire – les conséquences vont jusqu'à l'arbitrage.

**M. VITTECOQ** : Mon sentiment c'est qu'à partir du moment où il y a une vision quelque peu communautaire, il vaut mieux essayer de s'y coller ou alors, il faut trouver les arguments forts pour dire que l'on ne s'y colle pas. Les arguments forts pour ne pas y coller, c'est quoi ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Il y a plusieurs problématiques là. Il y a tout de même la problématique de l'histoire entre PMO et PMF. Là, le *Paediatric Worksharing* n'en faisait pas du tout mention. Si l'on garde les indications PMO, c'est-à-dire qu'il y a l'arthrose dedans (l'arthrose n'étant pas une indication que l'on peut facilement mettre en PMF)... C'est pour ça que l'on avait réservé ça au diclofénac. Les PMO sont réservées à l'adulte avec l'arthrose.

Si l'on met des mentions, maintenant, dans tous les diclofénacs en suivant le *Paediatric Worksharing*, ça voudrait dire que l'on met des mentions pour l'enfant dans des spécialités qui n'ont aucune indication chez l'adulte ?

**M. VITTECOQ** : Ça, ça arrive dans le RCP.

**Evaluateur de l'ANSM** : Quand ils ont les deux indications. Cependant là, on a réservé à l'adulte seulement. Il n'y a pas de possibilité chez l'enfant.

**M. LIARD** : Vous demandez, dans ce compte rendu, de positionner en PMF ou PMO. Si c'est en PMO, ça inclut l'indication arthrose, d'où, réservé à l'adulte. Si c'est en PMF, c'est dans les contusions bénignes telles que foulures et entorses. Du coup, ça inclut l'adolescent (c'est-à-dire à partir de 15 ans selon la mention française, à partir de 14 ans selon le *Paediatric Worksharing*).

Je pense qu'il faut harmoniser, en effet. Par ailleurs, quitte à harmoniser, autant que l'on aille dans le sens d'une harmonisation européenne. Par conséquent, il faut arrêter de se braquer sur un dogme que celui de l'enfant à partir de 15 ans, comme chez nous, qui ne repose probablement sur rien parce qu'il y a autant de différences entre un enfant qui a sa puberté à 13 ans et l'autre qui l'a à 16 ans. Evidemment qu'il y a une différence de métabolisme, de poids... ce qui fait que l'on est obligé de prendre un âge. Cependant, c'est totalement arbitraire. Il est aussi arbitraire, probablement, de choisir 14 ans que 15 ans. Quitte à harmoniser, autant que l'on harmonise en fonction des recommandations européennes.

**Evaluateur de l'ANSM** : Si mes souvenirs sont exacts, les 15 ans viennent de l'âge limite auquel on pouvait être hospitalisé en hôpital pédiatrique.

**M. LIEVRE** : La base, c'est la majorité sexuelle, en France, qui est fixée à 15 ans.

**Evaluateur de l'ANSM** : Il y a juste quelque chose que je ne comprends pas ou alors c'est moi qui ne sais plus me relire. Là, on est dans le cas d'un produit qui est réservé à l'adulte. J'ai juste dit que nous n'étions pas favorables à rajouter, dans une spécialité pour l'adulte, un libellé pédiatrique. On est sur le Diclofénac Mylan Pharma gel, PMO.

Je dis juste : « Avis défavorable, mentionnant une utilisation possible chez l'enfant à partir de 14 ans ». En effet, dans le *Paediatric Worksharing*, seule l'indication du traitement de courte durée est visée par cette information pédiatrique. Or, le Diclofénac Mylan Pharma gel est réservé à l'adulte : avis défavorable.

Maintenant, l'autre, je profitais de ça pour dire : « Attention, il y a une dysharmonie – mais ce n'est plus dans le cadre du *Paediatric Worksharing* – au niveau des spécialités françaises ». Je crois qu'Anna avait mentionné quelque chose pour la PMF Diclofénac Mylan gel. Une fois que les pays seront positionnés, en PMO ou PMF au niveau français, oui, on pourra très bien, pour les produits qui ont cette « indication pédiatrique », mettre la limitation d'âge du *Paediatric Worksharing*. Je ne sais pas si je suis clair ou pas.

**M. VITTECOQ** : Si, c'est clair.

**M. LIARD** : Page 549, ce sont bien vos conclusions, ça. En bas, vous dites : « Pour les spécialités de PMF avec accès devant le comptoir, réservées à l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans. »

**Evaluateur de l'ANSM** : Ça, c'est l'indication actuelle.

**M. LIARD** : Vous suggérez de faire un courrier demandant aux firmes de se positionner sur ces critères-là. Ça veut dire que ça engage l'ANSM sur le choix des 15 ans.

**Evaluateur de l'ANSM** : Non, je dis qu'il faut se positionner. Il faut, en premier lieu, que les laboratoires se positionnent sur PMO ou PMF, dans les indications actuelles. L'indication actuelle, pour l'instant, n'est pas modifiée puisqu'il faut qu'ils se positionnent. De ce fait, l'indication actuelle est réservée à l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.

Une fois qu'ils se seront positionnés, mettre, pour celles qui peuvent l'être, la mention du *Paediatric Worksharing* « A partir de 14 ans ». Pourquoi pas ? Ce sera une modification qui sera faite après. Il faut d'abord qu'ils se positionnent, les laboratoires, dans les indications actuelles.

**M. LIARD** : Je veux bien accepter ça. Cependant, il serait peut-être moins engageant de parler de l'enfant de plus de 14 ou 15 ans, je ne sais pas. S'engager, dire que l'on demande aux firmes de se positionner là-dessus (puisque vous parlez de positionnement). Il y a quelque chose sur lequel aussi j'attire votre attention. Vous demandez aux firmes de se positionner sur PMO et PMF, avec accès devant le comptoir. Par ailleurs, vous mentionnez, dans le troisième paragraphe, qu'il y a une zone grise qui n'est définie nulle part, qui est : quand un médicament est en PMF et n'est pas devant le comptoir. Cette zone grise vous la définissez, du coup, de façon positive. Je ne sais pas si c'est parfaitement légal puisque ça n'existe pas légalement (ce point particulier de zone grise).

Du coup, est-ce que les firmes peuvent s'engager sur ce point-là ? Quand un médicament est en PMF, mais remboursé et qu'il devient, soit à la demande de la firme, soit parce que la Commission de transparence va prononcer son déremboursement... il se re-retrouve, de fait, dans cette zone grise. Si on le marque ici, de façon positive, ça veut dire qu'il faut que l'on ait un règlement à disposition qui permette de les ranger ; ce qui n'est pas le cas actuellement.

Je trouve que ce n'est pas excessivement clair. J'ai peur que les firmes ne comprennent pas grand-chose à ce qu'on leur demande. Ça mériterait certainement que la discussion soit approfondie pour – je trouve que la démarche est saine – demander aux firmes de se positionner sur ces points-là, d'avancer sur ces sujets-là. Néanmoins, je pense que ça mériterait une réflexion commune avec le groupe qui soit, en effet, menée pour définir une stratégie, dans un avenir proche, concernant les diclofénacs par voie topique, à la fois pour se conformer aux recommandations du *Paediatric Worksharing* et pour savoir ce que l'on va demander aux firmes en termes de positionnement.

**M. VITTECOQ** : Je crois que vous pouvez être rassuré, déjà, sur ce que l'on va demander aux firmes parce que pour l'instant, rien n'est parti d'après ce que je comprends.

**Evaluateur de l'ANSM** : Oui.

**M. VITTECOQ** : Je crois que l'on est là, sur un aspect quelque peu réglementaire. Il faut que vous assainissiez ça au niveau de l'Agence, entre les deux groupes, puis revenir vers nous pour quelques questions précises qui relèvent plus du champ des experts.

En tout cas, j'ai quelque peu le sentiment, en vous observant les uns et autres, que s'il y a un âge à définir, c'est plutôt celui de l'Europe. En effet, c'est bizarre qu'il y ait une recommandation européenne et que l'on ne la suive pas. Il faut vraiment trouver des arguments pour ne pas la suivre. Néanmoins, je crois qu'il faut déjà voir un peu le... On ne peut pas aller plus loin dans la discussion M. LECHAT.

**Evaluateur de l'ANSM** : L'histoire de l'âge, nous ne sommes pas contre pour les spécialités qui auraient une indication qui serait valable pour les enfants. Ça, c'est autre chose. Pour l'instant, nous bloquons parce que nous voulons que les laboratoires se positionnent dans les indications actuelles, en fonction de l'arrêté d'exonération du diclofénac ; ce qui n'est pas le cas actuellement. Les laboratoires, on a le cas ici, pour un Diclofénac Mylan, ils ont à la fois de la PMO et de la PMF, avec le même dosage. Ce n'est pas possible que dans une pharmacie, on trouve deux produits qui viennent du même laboratoire, avec des indications différentes. C'est assez confusant pour les personnes.

**M. LIARD** : C'est vrai de plein de diclofénacs.

**Evaluateur de l'ANSM** : C'est pour ça que l'on demande aux laboratoires de clairement se positionner, comme on l'avait fait pour les ibuprofènes.

**M. LIARD** : C'est une question de dose remise au public par rapport à l'arrêté d'exonération. L'arrêté d'exonération dit : « 1 g remis au public ». Si vous avez un grand conditionnement, il est forcément listé. Si c'est un petit conditionnement, il n'est pas listé. Du coup, il peut avoir les mêmes indications.

Je répète que l'on a un dossier qui semble quelque peu avancer, mais que l'on propose depuis pas mal d'années, qui est de lister les indications. C'est-à-dire que nous listons les produits, les substances actives. Ici, on raisonne en termes d'indications ; c'est-à-dire que l'on dit : « L'indication est une indication qui doit être portée sur une ordonnance ou l'indication est une indication de PMF, alors que les exonérations de produits portent sur les substances et non pas sur les indications » ; ce qui nous amène à des incohérences

permanentes. De ce fait, la solution est une modification du Code de santé publique qui porte sur un listage des indications. Nous espérons que ce dossier pourra avancer. Ça fait plusieurs années qu'on le demande. Ça permettrait de clarifier singulièrement, pour tout le monde (pour l'Agence et pour la santé publique), l'organisation de la PMF et de l'automédication.

Je crois que ça mérite, particulièrement sur ce point-là, une réflexion puisque vous demandez aux firmes de se positionner sur les indications en fonction du listage ; ce qui n'est pas permis par l'aspect réglementaire et par l'aspect de l'arrêté d'exonération.

Il me semblerait plus pertinent que concernant ces diclofénacs, on ait un sursis à statuer et que l'on fasse une réunion dédiée à cela, éventuellement avec le groupe PMF ou éventuellement en interne, de façon à définir un dossier proposé à cette commission, un courrier clairement défini et ce, très rapidement parce que l'on doit statuer rapidement sur ce point.

**M. VITTECOQ** : M. LECHAT vous êtes d'accord pour que...

**Evaluateur de l'ANSM** : Je ne comprends pas...

**M. LECHAT** : Oui, complètement. On est sur le problème des indications. La liste, on en avait. Vous aviez lancé le débat. Je pense qu'il faut qu'on le fasse avancer. Une nouvelle configuration de l'Agence et des commissions fera probablement que ce dossier soit rediscuté pour faire avancer dans le sens que vous dites. Peut-être que sur le dossier diclofénac, il faudrait une réunion et deux groupes sur le sujet. Vous vous mettez d'accord et...

**Evaluateur de l'ANSM** : Non, il n'y a plus de groupe rhumatologie. De ce fait, il faut oublier.

**M. LECHAT** : Oui, c'est encore plus simple alors.

**Evaluateur de l'ANSM** : Il n'y aura plus de groupe de PMF. Je me réunirai avec le groupe...

**M. LECHAT** : Vous vous réunirez tout seul avec un PMF.

**Evaluateur de l'ANSM** : Cependant, je ne comprends pas. Nous avons fait cette démarche pour les ibuprofènes. Nous avons demandé aux laboratoires de se positionner, soit un arrêté d'exonération. Ça, c'est une possibilité que nous pouvons faire.

**Evaluateur de l'ANSM** : Cela dit, j'ai envie de dire que c'est aussi aux industriels de se tenir au courant. Normalement, c'est à eux d'être en phase avec la réglementation, et quand il y a un arrêté d'exonération, de nous adresser un courrier pour se positionner et supprimer les conditionnements dans l'AMM qui ne conviennent pas. De ce fait, c'est quelque peu un faux débat. C'est aux industriels, normalement, d'être vigilants sur les modifications de la réglementation et de se mettre en accord avec eux.

**M. VITTECOQ** : Discussion en interne. On revoie le...

**Evaluateur de l'ANSM** : Vous êtes pilote pour la discussion en interne ?

**M. LECHAT** : Oui, on peut le dire, jusqu'en septembre.

**Evaluateur de l'ANSM** : Juste pour que les choses soient claires : les deux diclofénacs qui sont deux demandes différentes sont toutes les deux en sursis à statuer. Nous sommes bien d'accord.

**M. LECHAT** : Oui, toutes les deux.

**M. LIARD** : A part ça, j'avais des petites choses : minoxidil, encore, mais par voie topique. Justement, ils demandent que soit ajoutée, dans le RCP, la possibilité d'effets indésirables, notamment cardiaques. J'insiste sur le « notamment » qui plaît beaucoup au groupe, toujours. Nous avons accepté que soient mentionnés les effets indésirables, notamment cardiaques, dans le RCP.

**M. LIARD** : L'Amorolfine à 5 %, c'est dans le traitement des onychomycoses distolatérales. La demande est celle d'un passage, devant le comptoir, de ce médicament qui est actuellement en PMF mais qui n'est pas devant le comptoir. C'est une demande de la firme pour passer devant le comptoir, avec l'ajout de schéma dans la notice et de quelques éléments comme des limes et des lingettes dans le conditionnement.

Nous avons beaucoup discuté de ce dossier. Nous vous proposons un avis défavorable à cette demande, pour deux raisons :

- La première est qu'il y a une difficulté de diagnostic sur le caractère distolatéral des onychomycoses (c'est-à-dire l'absence d'atteinte matricielle, ce n'est pas toujours évident).
- Le deuxième point est que pour voir un bénéfice du traitement, il y a un long délai. Le traitement est de trois à six mois selon les localisations. Ce n'est qu'au bout de plusieurs semaines de traitement

que l'on peut voir une éventuelle amélioration. Par conséquent, la réversibilité n'est pas suffisamment rapide en cas d'erreur de diagnostic.

Nous vous proposons un avis défavorable à la mise devant le comptoir de l'Amorolfine Urgo 5 %.

En revanche, c'est un avis favorable pour la modification du 4.1 qui est l'indication : « Traitement des onychomycoses unguéales sans atteinte matricielle ».

**M. TRINH-DUC** : Ce n'est pas le premier vernis parce que l'on en avait présenté d'autres. La décision est la même. Chaque fois, c'est un refus pour tous les vernis finalement. Dans ce cas, pourquoi se présentent-ils puisqu'ils savent que, de toute façon, ils n'auront pas l'autorisation de le mettre devant le comptoir ? Il y a des antécédents. Ce n'est pas la première fois qu'il y a le laboratoire qui présente. Chaque fois, il est retoqué. On est d'accord ?

**M. LIARD** : On est d'accord.

**M. TRINH-DUC** : Il y a tout de même encore des laboratoires qui...

**M. BAUMELOU** : Il y a tout de même des laboratoires qui mettent le ballon dans le panier. En effet, hier, à la télévision, vous aviez une publicité des laboratoires Scholl sur le traitement des mycoses unguéales. J'aimerais bien que l'on se penche sur ce problème car je suis frappé, moi, de cette discordance – une de fois de plus. Il est beaucoup plus simple d'être « hors » médicament que « dans » le médicament. C'est tout de même assez gros.

Est-ce que vous pourriez... Je sais bien qu'il y a la direction d'évaluation et qu'il y a la direction de la publicité. Cependant, est-ce que l'on pourrait voir avec la publicité ce petit point ?

**Evaluateur de l'ANSM** : J'ai envie de dire – je ne connais pas cette publicité – que les publicités grand public sont contrôlées, a priori. La publicité sollicite régulièrement la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB). On vous a, un certain nombre de fois, sollicités pour des interdictions de publicités. A mon avis là, en ce qui concerne Scholl, il ne s'agit pas d'un médicament.

**M. BAUMELOU** : Cependant, il a l'indication.

**Evaluateur de l'ANSM** : Ils revendiquent...

**M. BAUMELOU** : Il est présenté comme indication de traiter des champignons. Je l'ai entendu.

**Evaluateur de l'ANSM** : J'ignore si c'est un dispositif médical, un complément alimentaire, ou un produit cosmétique, ou je n'en sais rien.

**M. BAUMELOU** : Non. C'est un machin que l'on badigeonne...

**Evaluateur de l'ANSM** : En tout cas, il n'a pas le statut de médicament. De ce fait, nous n'avons pas de possibilité de faire quelque chose contre ça.

**M. BAUMELOU** : C'est une des aberrations, avec les compléments alimentaires, de la régulation de la publicité dans ce pays.

**M. VITTECOQ** : Une enquête va être faite et...

**Evaluateur de l'ANSM** : En ce qui concerne la publicité des Dispositifs Médicaux (DM), les choses sont en train d'évoluer puisque l'on va passer à un système de contrôle de publicité, pour le dispositif médical, qui sera comparable à ce que l'on a avec le médicament. Par conséquent, ce type d'aberration : « Mon produit est en DM, de ce fait, j'ai le droit de faire de la publicité comme je veux », c'est quelque chose qui est en fin de course.

**M. VITTECOQ** : On va faire une enquête et on va...

**M. LIARD** : Le Fumafer, c'est une demande de l'ANSM pour préciser que le bon dosage, ce sont les cuillères rases. C'est une modification du RCP. C'est un avis favorable.

Le Lopéramide, c'est une demande d'exonération de la liste 2. Le Lopéramide est déjà exonéré. Cependant, il faut que chaque firme fasse sa demande pour son propre produit. C'est avec une demande de mise en accès direct. Pour nous, ce produit existe déjà. C'est un avis favorable.

Dernier point, c'est Nicorette gomme qui demandait des modifications, notamment du 4.2, pour rajouter des recommandations sur l'usage de Nicorette.

Nous proposons un avis favorable avec un libellé tel qu'il est modifié, page 660 de votre document (c'est-à-dire, des conformités par rapport au score de Fagerström ou la consommation de tabac) ; ce qui nous a

semblé pragmatique, intelligent et pertinent pour le sevrage tabagique, dans cette journée mondiale sans tabac.

**M. VITTECOQ** : OK. Merci bien.

- **Médicaments en oncologie et hématologie**

**Evaluateur de l'ANSM** : L'Irinotécan Mylan, c'est une mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) par rapport au RCP approuvé pour Campto qui est le princeps, et pour laquelle la France est RMS. Vous avez déjà approuvé ce RCP pour Campto.

En ce qui concerne le Topotécan Medac, c'est un produit qui avait eu l'AMM du princeps, qui avait demandé le retrait d'une indication qui était brevetée, et qui demande que l'on rajoute cette indication avec le 4.1 et le 5.1 qui correspondent.

**M. VITTECOQ** : Pas de commentaires ? Merci bien.

- **Médicaments génériques**

**Mme ANDRIEU** : Quelques petites illustrations sur les génériques : il y a un certain nombre de collyres qui ont été vus pendant le groupe générique, pour lequel on n'a pas eu de démonstration de la bioéquivalence faite.

Un petit cas particulier, peut-être, avec le dossier quétiapine Médifa santé : c'est un dossier que l'on appelle « eurogénérique » puisque la référence est anglaise. Cependant, il n'a pas de référence en France (en France, pas de commercialisation pour la référence). De ce fait, c'est un produit qui ne pourra pas être considéré, qui pourrait être commercialisé, mais qui ne sera pas générique en France.

Il y avait également un générique de Strepsils qui a été proposé et qui a reçu un avis favorable.

Voilà les commentaires à apporter pour les différents groupes génériques.

**M. VITTECOQ** : Ça veut dire quoi, Mme ANDRIEU, l'eurogénérique ? C'est-à-dire qu'il n'a pas le princeps en France, mais que ce sera un médicament ? C'est un générique. Cependant, il ne sera pas au répertoire des génériques.

**Mme ANDRIEU** : Voilà ! Ce sera un médicament. Cependant, il n'aura pas le statut de générique, en France. Je voulais expliquer parce que ça fait partie de cette réglementation européenne assez récente sur la notion d'eurogénérique. En effet, on peut être générique d'un produit, d'une référence, ailleurs, en Europe. C'est quelque chose que l'on commence à voir.

**M. LECHAT** : Il n'y en a pas d'autres, en France, de génériques de la quétiapine ?

**Mme ANDRIEU** : Non, je ne crois pas.

**M. LECHAT** : Il est comme un médicament comme les autres, mais qui n'est pas substituable parce qu'il n'y a pas de patient sous traitement par quétiapine, actuellement, en France.

**Mme ANDRIEU** : Voilà, c'est ça. Il n'aura pas un statut de générique en France, mais un nouveau médicament.

**M. DIQUET** : Si dans l'ATU... On est bien d'accord, il n'est pas substituable. Au fond, c'est une spécialité. La seule nuance qui va concerner l'ensemble des praticiens, c'est sur l'éventuel prix. D'accord, ça ne nous concerne pas ici. Cependant, quelle peut être la justification d'avoir un générique qui n'est pas un générique, qui est une spécialité, mais qui n'est pas une vraie spécialité puisque c'est un générique, et dont la seule différence va être au niveau du prix ? Lequel prix est fixé indépendamment. Est-ce qu'il y a moyen d'éclaircir un peu la population, au sens large ?

**M. VITTECOQ** : Attendez, Mme ANDRIEU, je rajoute quelque chose. Si moi je suis un industriel qui fait un eurogénérique, je vais en France où il n'y a pas de princeps ; je dépose un brevet. A ce moment-là, les autres ne peuvent pas me copier ? C'est faux??? ça ou pas ?

**Mme ANDRIEU** : Non, parce qu'au niveau des brevets, ce dernier sera refusé.

**M. TRENQUE** : Il ne peut rester un médicament que très peu de temps parce qu'il pourrait y avoir un autre eurogénérique qui, avec la même DCI (Dénomination Commune Internationale), arrive en France, dans les six mois. Ce qui fait qu'en fin de compte, ce sera, à court terme, un générique.

**M. DIQUET** : Non, ce ne sera pas un générique parce qu'il n'y aura pas, en France...



**Mme ANDRIEU** : Non parce qu'il ne sera pas un générique d'une référence qui aura un dossier complet.

**M. VITTECOQ** : M. BARRE, vous vouliez dire quelque chose.

**M. BARRE** : La question que je me suis posée pour les eurogénériques – il y en a une autre – c'est le résumé des caractéristiques du produit. En effet, on peut imaginer que le résumé des caractéristiques du produit sera différent, pour cet eurogénérique qui est en France, du résumé des caractéristiques du produit des produits qui sont génériques en France. C'est une spécialité. A partir du moment où l'on a un eurogénérique qui est en France, le résumé des caractéristiques du produit sera celui aligné sur les autres pays européens et pourra être différent de celui accepté pour les génériques en France.

**Mme ANDRIEU** : Oui. Cependant, il n'y aura pas de générique en France. On a des copies d'une référence, là, en l'occurrence, anglaise au niveau du RCP.

**M. BARRE** : Cependant, on peut penser que le même principe actif est généré en France.

**Mme ANDRIEU** : Non.

**M. BARRE** : Le même principe actif peut être généré en France. De ce fait, vous pouvez vous retrouver, sur le marché français, avec un eurogénérique et le même principe actif qui a été accepté comme générique, en France, avec des RCP différents.

**M. LECHAT** : C'est un débat quelque peu théorique. Pourquoi voulez-vous qu'il soit différent le RCP ? Ça voudrait dire qu'il y aurait...

**M. BARRE** : Si, il y a des différences, notamment en matière d'antibiothérapie. On l'a vu.

**M. LECHAT** : Ça voudrait dire que la référence quiétiapine UK... Je voudrais dire qu'elle est... Eventuellement, vous avez un autre médicament, dans un autre pays, qui est la quiétiapine, avec un autre RCP. A ce moment là, il peut y avoir...

**M. BARRE** : Pour la quiétiapine, je ne sais pas. Cependant, on a eu des exemples où il y avait des différences de RCP.

**M. LECHAT** : Ça, c'est le cas absolument banal de l'état du médicament, en Europe, où vous avez les mêmes médicaments qui ont des libellés du RCP qui sont différents. C'est pour ça que l'on s'arrache les cheveux pour essayer d'harmoniser.

**M. BARRE** : Dans le cas des génériques, il y a une tentative d'harmonisation ; alors qu'avec les eurogénériques, on ne peut pas harmoniser.

**M. VITTECOQ** : C'est à suivre avec attention, tout de même.

**Mme ANDRIEU** : C'est à titre d'exemple. C'était intéressant de vous... Même si c'est quelque peu compliqué.

On a eu des génériques de l'acide ibandronique. C'était dans le cadre d'un dossier qui était une copie d'une procédure européenne. On travaille. On est très attentif au temps de désagrégation par rapport à ces médicaments génériques, pour limiter le plus possible les notions de toxicité œsophagienne que l'on a pu observer avec la référence.

Ça, c'était pour les dossiers génériques.

Pour les dossiers, c'est le groupe du 12 avril qui a examiné 276 modifications pharmaceutiques, variations de type 2. Je ne rentrerai pas dans les détails.

**M. LECHAT** : Juste pour les génériques – avant que vous ne passiez à autre chose – vous nous parliez des génériques pour lesquels il n'y avait pas d'étude de bioéquivalence. Lesquels est-ce ?

**Mme ANDRIEU** : On n'a pas eu d'étude de bioéquivalence pour les collyres qui sont présentés et pour le dossier qui est une copie de Strepsil, pastille à sucer. De ce fait, c'est à action locale dans ce type de produit.

**M. LECHAT** : D'accord.

**Evaluateur de l'ANSM** : Cela dit, j'ai un petit commentaire. J'ai le souvenir que l'on a fait une mesure d'instruction, il n'y a pas longtemps, pour Strepsil « celsius » en usage médical bien établi. On a demandé au laboratoire de se conformer à la norme EN40, concernant l'activité bactéricide et lévuricide. Du coup, je suis quelque peu gênée que l'on lâche des génériques à qui l'on ne demanderait pas ça. Ça ne paraît pas cohérent. Il y a un très gros travail à faire sur les activités bactéricides et lévuricides que, pour l'instant, on n'est pas complètement en moyen d'initier, en tout cas, avant la réorganisation. Cependant, au coup par coup, en tout cas en Prescription Médicale Facultative (PMF), on demande systématiquement le dossier de

mise aux normes. Du coup, est-ce qu'il ne faudrait pas aussi le demander pour le générique, vu qu'on l'a demandé pour Strepsil ? Ça me paraît cohérent.

**Mme GAYOT** : Je ne suis pas sûre que ça n'y était pas.

**Mme ANDRIEU** : Je disais qu'avec Mme GAYOT, on se demande si ces notions sur les normes par rapport au caractère antiseptique, on en avait parlé pendant le groupe. Je me demande si ce n'était pas présenté. On va vérifier pour être sûr.

**M. VITTECOQ** : Bien.

**M. WARNET** : Une remarque pour les deux collyres en question : ils ont fini par recevoir un avis favorable puisqu'ils ont fourni une réponse sur le dossier, si j'ai bien lu le compte rendu.

**Mme ANDRIEU** : Oui, tout à fait. Ce sont des dossiers qui avaient été refusés parce qu'on leur avait demandé de justifier l'absence d'étude de bioéquivalence... qui nous démontre que ce n'était pas indispensable. Les réponses ont été évaluées et ont été considérées satisfaisantes.

**M. WARNET** : OK. Je tenais à préciser. D'accord, merci.

▪ **Modification pharmaceutique - médicaments biologie biotechnologie**

**M. VITTECOQ** : Mme DENNINGER.

**Mme DENNINGER** : Rien de particulier à signaler. Il n'y a que des avis favorables pour des réponses aux questions, des changements de méthode d'analyse pour des vaccins. Il n'y a rien de particulier.

**M. VITTECOQ** : On est arrivé à la fin de notre ordre du jour. Tous les dossiers mis à l'ordre du jour sont sensiblement approuvés à l'unanimité des membres présents. Merci beaucoup.

*La séance est levée à 12 heures et 13 minutes.*

## **MEMBRES PRESENTS :**

### **Président :**

M. Daniel VITTECOQ

### **Vice-président:**

Mme Véronique ANDRIEU

### **MEMBRES TITULAIRES**

Mme Véronique ANDRIEU

M. Jérôme BARRE

M. Jacques BELEGAUD

M. Marc-André BIGARD

M. Michel BIOUS

Mme Marie-Claude BONGRAND

M. Michel DETILLEUX

M. Bernard DIQUET

Mme Anne GAYOT

M. François LIARD

M. Michel LIEVRE

M. Jean OUSTRIN

M. Olivier REVEILAUD

M. Christian RICHE

M. Daniel VITTECOQ

M. Jean-Michel WARNET

### **MEMBRES SUPPLEANTS**

M. Jean BERNADOU

M. Bernard ROUVEIX

M. Alain BAUMELOU

M. Claude THERY

Mme Marie-Hélène DENNINGER

M. Thierry TRENQUE

M. Albert TRINH-DUC

### **REPRESENTANTS DES ACADEMIES**

M. Joël GUILLEMAIN

### **MEMBRES DE DROIT**

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

### **PRESIDENTS DE LA COMMISSION**

Commission de la Transparence représentée par M. Nicolas ALBIN

### **DOSSIER DEMANDE ATU COHORTE**

Le président de l'association « Vaincre la Mucoviscidose »