

## Commission d'AMM du 10 mai 2012 VERBATIM

*La séance est ouverte à 9 heures et 20 minutes.*

**M. VITTECOQ** : On a le quorum?

Bonjour à tous. Si vous êtes d'accord, on peut commencer la séance. Merci d'être là.

Nous avons un point de discussion avec le directeur général vers midi à peu près. Par conséquent, je propose que l'on aille assez rapidement à l'ordre du jour.

▪ **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°518 du 12 avril 2012**

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

**M. REVEILLAUD** : Je ne veux pas créer une fixation, mais je reviens page 12 (au sommet de la page 12) de ce relevé, à propos de l'association de l'atorvastatine et des inducteurs du cytochrome P3A. Le libellé est absolument incompréhensible. Je n'ose pas vous répéter l'adjectif que l'autre personne qui s'occupe du dossier avait dit. Je ne me satisfais pas non plus du fait qu'au nom de la procédure d'arbitrage, article 30, on puisse balayer cette traduction qui ne serait pas modifiée. En effet, vous lirez en haut de cette page 12 que c'est absolument incompréhensible.

J'en veux pour preuve que l'on va voir tout à l'heure le Lodales. Au même chapitre des interactions avec le cytochrome P3A, avec le Lodales, c'est extrêmement explicite. On parle de contre-indication pendant l'utilisation de ces inducteurs et que la prise de cette statine ne doit pas être interrompue pendant le traitement.

De ce fait, je maintiens ma position. Je suis déçu que l'on ne puisse pas retraduire, en français, ce libellé à propos de l'atorvastatine.

**M. GARDETTE** : On est obligé de l'accepter comme tel pour l'instant. Là, étant donné que l'on est dans le cadre de la traduction, on est obligé de l'accepter en l'état pour l'instant. On va essayer de remonter pour refaire changer le fond. Il n'y a pas que la forme. Il y a vraiment un problème de compréhension comme on l'avait vu la dernière fois.

**M. VITTECOQ** : Autres commentaires ? S'il n'y en a pas, on considère qu'il est approuvé.

▪ **Réévaluation du bénéfice / risque des traitements de fond de la migraine**

**Evaluateur de l'ANSM** : Il s'agit du deuxième groupe des traitements indiqués dans le traitement de fond de la migraine. On avait déjà vu tous les dérivés de l'ergo. Ça fait suite au groupe de travail neurologie du 10 mars 2011, où l'on avait décidé une révision du rapport bénéfice / risque de ces traitements, compte tenu de l'ancienneté des données d'efficacité et pour faire un point sur les données de sécurité d'emploi.

Là, il y a quatre produits qui sont :

- Vidora qui est l'indoramine,
- Nocertone qui est l'oxétorone,
- Sanmigran qui est le pizotifène, et

- Sibelium qui est la flunarizine.

On commence par, peut-être, le Vidora qui est celui qui pose problème. C'est l'indoramine avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui date de 1985 avec, comme indication : traitement de fond de la migraine commune et ophtalmique.

Pour les données déposées par la firme pour l'efficacité, on n'a pas grand-chose. On a une étude pilote en ouverte qui est faite sur 30 patients et une étude versus la dihydroergotamine qui est aussi faite sur un effectif très faible.

La firme a déposé aussi les dernières recommandations faites par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour le traitement de la migraine, ainsi qu'une revue bibliographique.

Les données d'efficacité, il n'y a pas grande chose. Elles ne montrent pas d'efficacité. Mme LAINE-CESSAC va nous faire la partie sécurité. Pour le groupe, l'efficacité n'a pas été démontrée. Le groupe avait demandé un retrait de l'indication.

**M. VITTECOQ** : La situation évolue. Comment ça va se passer sur le plan européen si jamais... ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Il faudrait, par la suite, si jamais la commission d'AMM considère que le rapport bénéfique / risque est négatif, que l'on voit si le produit est commercialisé en Europe. Si c'est le cas, on passe par la procédure habituelle d'un article 31.

**Mme LAINE-CESSAC** : Je peux vous parler du risque et vous rappeler tout d'abord que l'indoramine a les propriétés pharmacodynamiques suivantes :

- c'est un alpha1-bloquant ;
- c'est un antisérotoninergique ;
- c'est un antidopaminergique ; et
- c'est un antihistaminique H1 ;

ce qui explique, en partie, les effets indésirables que l'on va observer.

Les données de sécurité ont étudié les données du laboratoire qui étaient, là, par contre, très complètes. On avait des rapports périodiques France de 1990 à 2011 et des chiffres de vente sur la même période. Ont été prises en compte également les données de la banque nationale de pharmacovigilance depuis la commercialisation jusqu'au mois d'août 2011.

Grosso modo, les résultats : nous avons 197 cas qui correspondaient à 223 effets indésirables. C'est une majorité de femme avec un âge moyen de 42 ans qui colle avec le profil des patients traités. Pour les patients qui ont présenté un effet indésirable, l'utilisation était : dans l'AMM 58 %, hors AMM 9 % et inconnue 33 %.

Les effets graves et attendus : on va revenir rapidement dessus parce qu'il s'agit essentiellement de surdosage. Il y a quelques effets graves et inattendus sur lesquels je voudrais m'appesantir et des effets non graves et inattendus.

La fréquence de notification, globalement, pour ces effets indésirables était de 2,85 cas pour 10 000 patients-années. C'est une fréquence de notification très faible.

On va voir des effets qui peuvent être graves.

Parmi les effets graves et attendus (pour le caractère attendu, je me suis basé, bien entendu, sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur en 2011), on avait essentiellement des intoxications volontaires ou accidentelles avec, en symptomatologie, des symptômes graves comme des prolongations de QT dans sept cas, associées une fois à une torsade de pointe, deux fibrillations ventriculaires dont une qui a abouti à un décès, un collapsus cardiovasculaire, une convulsion et trois comas.

Il est entendu que dans les intoxications volontaires, l'indoramine est rarement seule en cause.

Parmi les effets graves et attendus, il y a eu trois cas de dépression.

Pour les effets inattendus et toutes gravités confondues, il est à noter des effets cardiovasculaires, même à doses dites thérapeutiques. On observe 36 effets indésirables, avec principalement des troubles du rythme et de la conduction, des prolongations de QT, avec plus ou moins des torsades de pointe, des bradycardies ou des tachycardies, des blocs auriculo-ventriculaires, deux arrêts cardiaques dont un qui a abouti à un décès. Ces arrêts cardiaques ne sont, bien entendu, pas liés essentiellement à l'indoramine. Des accidents d'hypotension et d'hypotension orthostatique complètent les effets cardiovasculaires.

Il y a de nombreuses manifestations en neuropsychiatrie, proportionnellement. En effet, ça représente 25 % des effets indésirables avec des manifestations extrapyramidales – on ne s'en étonne pas beaucoup puisque le médicament est antidopaminergique – et vraisemblablement des symptômes en rapport avec l'effet hypotensif (malaise, sensation vertigineuse, perte de connaissance).

Les autres effets inattendus d'intérêts, ce sont peut-être des effets hépatiques dont un cas avec une imputabilité plausible où seule l'indoramine était le médicament suspect, des effets cutanés avec deux cas d'urticaire qui tiennent la route et des prises de poids pour six cas.

En conclusion, ce sont des effets rarement notifiés, mais parfois sévères, avec des effets qui sont majoritairement en relation avec l'effet pharmacodynamique du médicament. Le plus embêtant, ce sont les effets cardiaques qui surviennent principalement à posologie excessive, mais que l'on a pu observer aussi à posologie thérapeutique et qui font qu'à mon avis, la sécurité d'emploi de Vidora n'est pas optimale.

Si vous considérez que son bénéfice / risque est favorable, il y aura lieu de revoir profondément le RCP.

**M. VITTECOQ** : Quel est le statut de la transparence, les remboursements ? A l'heure actuelle, c'est quoi ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Service médical rendu faible.

**Mme LAINE-CESSAC** : Faible, oui. Il est en liste 1 par rapport aux autres.

**M. VITTECOQ** : Y a-t-il des questions particulières ?

Quelle procédure applique-t-on ?

**M. ALBIN** : Juste une remarque : si l'on doit se prononcer pour les antimigraineux, est-ce qu'il ne faut pas que l'on ait une vision globale puisque l'on a déclaré un bénéfice / risque défavorable pour le Désernil ? Si l'arsenal thérapeutique pour ce traitement... Est-ce que l'on ne doit pas avoir une réflexion sur qu'est-ce qui va nous rester ou... ?

**M. VITTECOQ** : Ce que vous proposez, c'est qu'au lieu de voter médicament par médicament, on fait les quatre, mais que l'on vote un par un ?

**M. ALBIN** : Le risque est que dans la prise en charge, ça risque d'induire des difficultés.

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

**M. BACKHINE** : A priori, on a considéré cela dans le groupe de travail. Aujourd'hui, le sentiment que l'on a, c'est que vraiment l'arsenal thérapeutique est largement suffisant. On n'est pas en situation de carence, ni même de précarité. Il y a un nombre tout à fait suffisant de molécules qui peuvent être proposées et qui sont efficaces pour le traitement de fond des patients migraineux. Je pense que le retrait de certaines molécules pour lesquelles l'efficacité n'est pas suffisamment démontrée, finalement, on a une sorte de bénéfice d'usage qui s'est pérennisé sans démonstration approfondie avec, dans le même temps, des rapports de sécurité, pour certaines molécules, qui sont loin d'être anodins. Cela nous a fait penser que l'on pouvait procéder à ces retraits sans pénaliser les patients et leur prise en charge.

**M. VITTECOQ** : En tout cas, pour celui-là en particulier, le groupe était favorable à son retrait. C'est ce que je comprends.

**M. REVEILLAUD** : On parle des effets sur le QT. On prescrit ce traitement de fond en association avec les autres antihistaminiques H1 (je pense aux allergiques qui prennent, eux aussi, un traitement de fond). Est-ce qu'il y a une potentialisation de ce risque-là ?

**Mme LAINE-CESSAC** : Dans l'analyse des données que j'ai faite, je n'avais pas de cas étiqueté interaction. Il n'y avait pas non plus, par exemple, d'associations avec des bêtabloquants qui pourraient potentiellement être associés puisque ça correspond à un traitement de fond de la migraine. Là, dans les observations, il n'y avait pas d'anti-H1 associé.

**M. REVEILLAUD** : Sur le terrain, c'est associé.

**Mme LAINE-CESSAC** : Sur le terrain, peut-être. Cependant là, dans les cas que j'avais, non.

**M. VITTECOQ** : Si vous êtes d'accord, on peut peut-être passé au numéro 2.

J'ai omis de dire que le gardien du temple m'avait garanti qu'il n'y avait aucun lien d'intérêt avec aucun des membres de la commission.

**Evaluateur de l'ANSM** : Avec aucun des membres présents.

**M. VITTECOQ** : La liste des liens d'intérêt de la séance d'aujourd'hui sont ceux-là. Tout le monde a été averti.

**Evaluateur de l'ANSM** : La liste est projetée en séance. Je la rappellerai au fur et à mesure du déroulement de la séance. Pour le dossier de réévaluation du bénéfice / risque des traitements de fond de la migraine, les personnes ayant des liens d'intérêt sont absentes.

**M. VITTECOQ** : Le numéro 2.

**Evaluateur de l'ANSM** : Sibelium, la flunarizine, c'est une AMM de 1985. A la différence des autres, dans le libellé d'indication, il est mis que c'est utilisé comme traitement de fond de la migraine lorsque les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.

Dans le dossier, on avait onze études en double aveugle versus placebo qui allaient de 81 à 91, onze études versus comparateur dont cinq versus le propranolol qui est considéré comme un traitement de première intention, et une étude en ouverte.

Dans cette étude versus les placebos, la flunarizine a montré que l'effet était supérieur au placebo. Surtout pour la diminution de la fréquence des crises, il n'y avait pas d'effet sur la sévérité ou la durée des crises.

Même chose dans les études versus les comparateurs, la flunarizine était au moins aussi efficace que les comparateurs, en ce qui concerne la réduction du nombre de crises. Néanmoins, c'est pareil. Les résultats étaient variables en ce qui concerne la durée et l'intensité des crises.

**Mme LAINE-CESSAC** : Pour suivre le même plan que tout à l'heure, un petit rappel des propriétés pharmacodynamiques puisqu'elles expliquent les effets indésirables : la flunarizine est anticalcique, antidopaminergique, anticholinergique et antihistaminique H1.

Je voulais signaler que, – ce n'est pas de mon ressort exactement – lorsque j'ai fait le travail pour le Comité technique, je me suis aperçue qu'il y avait vraisemblablement un problème dans la rubrique pharmacocinétique du RCP. En effet, cette rubrique annonce une demi-vie d'élimination terminale de cinq à quinze heures, alors que vraisemblablement, elle est plutôt de dix-huit jours ; ce qui change complètement.

C'est à vérifier parce qu'en plus, il y a des phrases dans le paragraphe pharmacocinétique qui sont complètement contradictoires. On vous dit que trente jours après l'arrêt du traitement, on retrouve encore des taux circulants de flunarizine. Ça colle mieux avec une demi-vie de dix-huit jours qu'avec une demi-vie de cinq à quinze heures. C'est pour la partie pharmacocinétique qu'il faudrait remettre à jour, si nécessaire.

Pour ce qui est des données de tolérance, le laboratoire n'a fait que me fournir des rapports analysant des données cumulatives de différents effets indésirables. Il semble que je n'ai aucun détail, ni *line listing* des effets indésirables en question. Tout se fait sur un plan international avec des chiffres de ventes internationaux. De ce fait, il m'a été totalement impossible de calculer une fréquence de notification.

En revanche, j'ai utilisé les données de la base nationale de pharmacovigilance. Là, à l'inverse des autres molécules, je me suis limitée dans le temps. J'ai fait redémarrer l'analyse à la date de la dernière enquête de pharmacovigilance. C'est de 2000 à 2011.

Sur le plan des résultats, il y avait relativement peu de cas. En effet, ça représentait 53 cas pour 67 effets indésirables. Il y a toujours une prédominance féminine, mais un peu moindre. Je vous rappelle que ce médicament-là, avant 2004, avait une indication supplémentaire qui était des vertiges. Cette indication a disparu en 2004, si bien que globalement, la population est peut-être un peu moins féminine et peut-être aussi un peu plus âgée (58 ans) ; alors que pour les autres médicaments, la population est globalement plus jeune.

L'indication était, dans l'AMM, dans 53 % des cas, hors AMM 23 % et inconnue 24 %.

Je vais m'appesantir essentiellement sur les effets graves et inattendus, les effets non graves et inattendus, étant donné que les effets graves et attendus sont principalement des effets neuropsychiatriques, à la fois des syndromes extrapyramidaux qui ont été bien démontrés dans les dernières enquêtes de pharmacovigilance et des effets psychiatriques à type de dépression.

Pour les effets graves et inattendus qui ressortent de cette enquête, il s'agit essentiellement de cas qui sont représentés en un seul exemplaire (relativement peu documentés) et qui ne permettent pas de conclusion. Les données internationales de la firme : ils ont fait, comme je vous le disais, des rapports d'experts sur des données cumulatives qui portaient sur l'accentuation des céphalées et des migraines, les hyperplasies gingivales, les thrombophlébites, les étourdissements et vertiges, les effets hépatiques. Aucun de ces rapports ne donne de conclusions bien formelles sur la validité de ces effets.

Le rapport sur les dépressions confirme que les dépressions surviennent avec parfois des événements suicidaires. Ce qui est nouveau et qu'il faudrait peut-être ajouter au RCP, c'est la survenue d'hypotension et d'hypotension orthostatique ; ce qui n'est pas très étonnant étant donné la propriété pharmacodynamique anticalcique. Il y a relativement peu de cas, mais une plausibilité pharmacologique. Ce qui fait que la seule

proposition que je ferais, c'est de dire que les données de sécurité n'ont absolument pas évolué depuis 2000 (elles restent identiques à ce qu'elles étaient à l'époque) et qu'il y a, bien entendu, nécessité à correctement respecter les contre-indications.

Les contre-indications sont de ne pas donner ce médicament aux patients qui ont déjà un antécédent de syndrome extrapyramidal ou de dépression. Dans ces conditions, le risque paraît acceptable, à la condition de rajouter peut-être le risque d'hypotension et d'hypotension orthostatique dans les effets indésirables. Tout de même, je ne vois pas très bien comment ce médicament peut être utilisé en antimigraineux de fond, alors que l'AMM dit qu'il faut le limiter à six mois pour éviter la survenue des syndromes extrapyramidaux.

**M. BAKCHINE** : Deux éléments de réponse. Le premier : les effets indésirables (comme la dépression, les syndromes extrapyramidaux) sont bien connus et présents. Je pense que l'on peut peut-être préciser que ça concerne très majoritairement les personnes âgées et non pas les gens jeunes ; ce qui, déjà, lève un gros poids sur les problèmes mentionnés. Par ailleurs, dans la pratique de l'emploi du Sibelium comme antimigraineux de fond, il est recommandé, dans les bonnes pratiques d'utilisation de ce produit, de faire des *drug holidays*, de suspendre l'utilisation. Pour être très précis, il n'y a aucune donnée de la littérature qui permette de savoir combien de temps est la suspension optimale de ce traitement. Cependant, la majorité des neurologues qui utilisent le Sibelium font, à ce moment-là, des alternances. C'est-à-dire que pendant six mois, par exemple, le Sibelium va être utilisé. Six mois, après, une autre molécule va être utilisée (un bêtabloqueur, la Nocertone, un autre traitement). Néanmoins, il est vrai qu'un certain nombre de patients ne répondent qu'au Sibelium et ont une très bonne couverture de traitement de fond avec cette molécule-là.

Je précise que, dans la pratique – encore une fois, ce ne sont pas des choses très *evidence based medicine*, comme ont dit – la majorité des neurologues qui l'emploient, l'emploient préférentiellement chez des gens jeunes et en respectant ces fenêtres thérapeutiques dont je vous accorde qu'il n'y a effectivement pas d'évaluation précise sur la durée optimale.

**M. VITTECOQ** : Il faut faire apparaître dans le RCP, à ce moment-là, ces deux points que vous précisez.

**M. BAKCHINE** : Probablement, oui.

**Mme LAINE-CESSAC** : Il devient urgent de préciser quelle est la demi-vie exacte du produit parce que pour calculer la période...

**M. VITTECOQ** : C'est à vérifier.

**M. DOUCET** : Une petite parenthèse en premier : les syndromes extrapyramidaux surviennent principalement chez les personnes âgées. Il serait peut-être intéressant de le mentionner aussi dans l'indication des vertiges. En effet, beaucoup de personnes âgées reçoivent du Sibelium.

**Evaluateur de l'ANSM** : Il n'y a plus d'indication de vertige depuis 2000.

**Mme LAINE-CESSAC** : Elle a disparu, l'indication de vertige.

**M. DOUCET** : Pardon, je suis en retard. Je ferme ma parenthèse. Excusez-moi. C'est très bien, une bonne nouvelle.

**M. VITTECOQ** : Tout laisse à penser que c'est utilisé encore en dépit du fait que ce n'est plus dans l'indication.

**M. DOUCET** : Par moment, on ne sait plus pourquoi c'est utilisé. C'est ça le problème. Ils l'ont, mais on ne sait plus pourquoi.

Pour revenir à un problème plus méthodologique, vous avez donné les résultats en disant : « Globalement, les études d'efficacité sont relativement positives. Quel est l'avis du groupe lorsque l'on retire les études qui comportent trop peu de patients ? Il y a des études avec 160 patients, 190 patients. On peut considérer qu'éventuellement, ça peut être intéressant. Par contre, il y a des études beaucoup plus modestes : 16, 30 patients... Est-ce que l'avis du groupe est le même si l'on retire toutes ces études qui sont relativement peu solides sur le plan du nombre de patients ?

Deuxièmement, est-ce que l'avis du groupe est le même si l'on retire les études avec un comparateur peut-être discutable ? Il y a de tout : il y a le méthylsergide, il y a de la DiHydroErgotamine (DHE)... qui ne sont pas forcément des comparateurs de choix ou reconnus désormais. Est-ce que le groupe maintient un bénéfice / risque positif lorsque l'on retire ces deux critères ?

**M. BAKCHINE** : C'est très difficile de répondre. Je vais répondre en mon nom propre. On a eu des discussions sur ça. Je crois qu'il y a déjà un caractère méthodologique commun quand on étudie ce genre de dossiers qui sont de très vieilles molécules. Les études en nombre de patients inclus ne passeraient plus aujourd'hui, ou ne seraient pas considérées avec la même bienveillance qu'à l'époque. En outre, il y a une

grosse difficulté, c'est qu'au fur et à mesure du temps, les critères d'efficacité qui sont employés (par exemple, les critères de l'*International Headache Society* (IHS) pour l'efficacité des traitements antimigraineux) ont considérablement évolué avec le temps.

Maintenant, on ne peut pas, rétrospectivement, juger des molécules qui n'avaient pas été évaluées à l'aune des critères actuels. Ça, c'est un problème que l'on rencontrera, qui n'est pas spécifique du tout au dossier dont on parle aujourd'hui.

En revanche, on a discuté de ces dossiers en faisant venir des spécialistes de la migraine. Tous ont considéré qu'au sein des molécules de l'époque, si on les compare avec les dossiers qui avaient été présentés à cette même époque et avec le recul du temps, le recul d'usage, c'est une molécule qui continue de susciter l'intérêt et qui emporte l'adhésion des spécialistes antimigraineux.

**M. DOUCET** : Je vois, en survolant les résultats dans un bon nombre d'études, qu'il y a une comparaison par rapport à un autre produit actif (ou dit actif ou reconnu comme actif) à l'époque. Il en ressort qu'il n'y a pas de différence d'efficacité. Est-ce que sur le plan – là, encore une fois – méthodologique, ce ne sont pas des études en efficacité supérieure, mais plus de non-infériorité ? Est-ce que ces critères ont été respectés ? A partir du moment où l'on revoit le bénéfice / risque, il faut revoir... Je reprends le problème, par exemple, des comparateurs ? A la lumière d'aujourd'hui : est-ce convaincant ? J'avoue que je ne suis qu'à moitié convaincu. C'est en survolant le dossier. Cependant, je ne suis pas spécialiste.

**M. BAKCHINE** : Je ne suis pas méthodologiste. Par conséquent, je ne peux répondre à ça. Encore une fois, dans le cadre de traitement de fond, la méthode qui consiste à employer des études contre comparateur dit de référence est une méthode qui reste encore utilisée pour un certain nombre de situations. En l'occurrence, le comparateur qui était jugé comme le plus approprié, ce sont les bêtabloqueurs (l'Avlocardyl, le propranolol). Les études qui ont été faites ont montré qu'il n'y avait pas d'infériorité. Ce n'est pas une démonstration de supériorité.

Encore une fois, je crois qu'il faut reposer ce dossier dans le contexte dans lequel il a été validé à l'époque.

**M. VITTECOQ** : C'est l'histoire de ce médicament. On ne peut pas revenir dessus.

**M. DETILLEUX** : Je voudrais faire une critique de la critique de logique. On est dans un domaine où la globalisation des résultats avec la sacralisation de l'essai clinique de comparaison de groupe est un échec. On peut très bien avoir des études bien conduites avec un comparateur pertinent et contemporain. A est supérieur à B ; ce n'est pas ça qui élimine B parce que ce ne sont pas les mêmes patients. On est dans un domaine où l'on peut parfaitement répondre favorablement et durablement à un médicament, alors même que par des comparaisons de groupes, il s'est montré pourtant inférieur au comparateur. Ça n'emportait pas du tout la conviction. Il faudrait beaucoup plus s'interroger sur ce qu'apportent certains médicaments, peut-être de deuxième rang, chez certains patients. Ça, c'est l'expérience clinique qui prime car il n'y a pas d'essai correctement conduit pour répondre à la question.

Le deuxième point est que je m'étonne que dans la présentation que vous avez faite de la prise en charge des patients et de la limitation de durée, on n'ait pas fait de fenêtres thérapeutiques complètes. Il semble bien que des patients ayant reçu un traitement de fond pendant une certaine durée (deux, trois, quatre semestres) interrompent leur traitement (ou on leur conseille de décider d'arrêter). Par la suite, ils peuvent rester sans crise pendant une période plus ou moins longue. Ça arrive.

Je ne vois pas pourquoi l'on recommanderait de systématiquement prendre le relais d'un antimigraineux de fond par un autre antimigraineux de fond.

**M. BAKCHINE** : Je suis tout à fait d'accord avec cette remarque. Ce que je donnais comme attitude, c'était l'attitude qui est recommandée pour des patients dont on sait qu'ils sont des migraineux extrêmement sévères et pour lesquels il faut voir cette molécule. Le Sibelium est peu utilisé et utilisé plutôt en traitement en seconde intention pour des patients pour lesquels on a eu un échec de traitement de fond bien conduit.

Très souvent, en ce qui me concerne, par exemple, il est vrai que j'interromps parfois un traitement. Je donne comme consigne au patient de ne reprendre un traitement de fond que s'il revient aux conditions qui le justifient (c'est-à-dire plus de quatre crises par mois). Certains patients interrompent leur traitement à six mois, ne reprennent pas de traitement. Ils ont une prescription pour un autre traitement de fond qu'ils n'utilisent pas. J'aurais dû être plus précis dans ma présentation. Je pense que beaucoup de mes collègues font comme ça ; c'est-à-dire qu'ils font une prescription qui n'est à utiliser que si les crises reviennent dans un second temps. De fait, dans beaucoup de situations – je ne sais pas si on l'a – les crises reviennent.

**M. VITTECOQ** : M. BAKCHINE, avant de passer au troisième, M. DETILLEUX disait qu'il fallait valoriser l'expérience clinique. De ce fait, l'expérience clinique montre qu'il y a deux fois plus de prescription du précédent que de celui-là, quand on regarde les chiffres de vente. Ça s'explique comment alors ?

**M. BAKCHINE** : C'est ce que je viens de vous dire. Le Sibelium est une molécule qui a toujours été considérée comme un traitement – en tout cas, depuis très longtemps – de deuxième intention ; ce qui n'est pas du tout le cas du Vidora.

En outre, je pense qu'il y a probablement un biais de prescription qui est que le Sibelium est majoritairement prescrit par des neurologues. Je me tourne vers mes collègues généralistes. Je pense qu'il y a peu de généralistes qui prescrivent le Sibelium et probablement plus de généralistes qui prescrivaient le Vidora.

**M. VITTECOQ** : Le Service Médical Rendu (SMR) est situé comment ?

**M. BAKCHINE** : Faible.

**M. ALBIN** : Juste une remarque sur le SMR faible. Il fait partie des médicaments où il y a eu un recours du Conseil d'Etat que la Commission de transparence a revu, suite à un arrêt du Conseil d'Etat, via la Direction générale de la santé. Ces médicaments ont été revus parce qu'ils ont eu un SMR faible pour les deux premiers. Un élément de réévaluation de la Commission de transparence – je vous lis la phrase parce qu'elle est d'intérêt, aujourd'hui – est :

*« Le service médical rendu (c'était valable pour Vidora) reste faible dans l'indication de l'AMM, à titre provisoire, dans l'attente des conclusions de la réévaluation en cours de l'Afssaps du rapport bénéfice / risque des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine ».*

**M. VITTECOQ** : Bien. On passe au troisième.

**Evaluateur de l'ANSM** : Sanmigran, c'est une AMM de 1975 pour un traitement de fond de la migraine. Là, c'est pareil. Tous les dossiers étaient équivalents des études qui étaient plus ou moins anciennes, avec une méthodologie pas toujours acceptée actuellement.

Pour pizotifène, on avait onze études versus placebo et seize études versus comparateur où l'on voyait qu'il y avait une efficacité supérieure versus placebo et pas de différence statistiquement significative par rapport au comparateur, même si, numériquement, les résultats étaient en faveur du pizotifène.

**M. VITTECOQ** : La tolérance.

**Mme LAINE-CESSAC** : Sur le plan des données de tolérance, je vous rappelle que le pizotifène est antisérotoninergique, anticholinergique, antihistaminique H1. Il n'a pas de propriété antidopaminergique. Il est vrai que ça va lui faire un profil de sécurité un peu différent des autres.

Les données à disposition pour cette analyse étaient relativement synthétiques de la part du laboratoire. Surtout, c'étaient des données internationales dont j'ai pu extraire les données françaises. Il n'y a pas de chiffre de vente français, mais que des données internationales, de ce fait, pas de calcul de fréquence de notification possible.

Sur le plan des résultats : c'est 70 cas sur une période, pour la base de données des centres, qui commence à la date de commercialisation. De ce fait, ça fait une grosse période. Pour les données du laboratoire (ce n'est que depuis 2007), ce sont : chez ces cas, 50 % d'utilisation dans l'AMM, 1 % hors AMM et inconnue dans 49 %.

Pour insister plus particulièrement sur les effets inattendus qui représentent 58 % des effets, deux sont d'intérêt : les effets hépatiques qui représentent 28 cas dans une revue cumulative du laboratoire et parmi lesquels il y a un cas d'hépatite fulminante publié où le pizotifène est le seul médicament suspect et deux hépatites cholestatiques qui ont une imputabilité relativement forte (C2S2). Ces trois cas pourraient, à eux seuls, valider le fait que ce médicament est hépatotoxique.

Autre effet d'intérêt inattendu, non noté au RCP, ce sont les syndromes de sevrage avec une analyse cumulative de 24 cas, par la firme. Ce sont des syndromes de sevrage qui se manifestent par des symptomatologies diverses et variées à l'arrêt brutal du traitement.

Sur le plan international, la firme a calculé la fréquence de notification. Cette fréquence est de 4,23 cas pour 10 000 patients-année.

En conclusion pour cette molécule : elle a un profil de sécurité qui paraît acceptable avec, si vous considérez le bénéfice / risque comme favorable, un RCP à modifier dans ses rubriques effets indésirables et précautions d'emploi, pour faire apparaître les effets hépatiques, les syndromes de sevrage et les précautions d'emploi qui vont avec.

**M. VITTECOQ** : Je ne doute pas que nos amis, M. BOUR et M. CARON aient un commentaire à faire sur l'hépatotoxicité.

**M. BOUR :** J'ai eu un conflit d'intérêt potentiel. En effet, le cas d'hépatite fulminante a été publié par mon équipe.

**M. VITTECOQ :** Ce n'est pas un lien d'intérêt ça. C'est un lien de notoriété et une source d'intérêt.

Vous êtes convaincu ? J'imagine que si vous l'aviez publié, c'est que vous étiez convaincu.

**M. BOUR :** Il y a de fortes chances pour que ce soit le pizotifène. C'est une hépatite fulminante. On n'est jamais sûr que ce soit le médicament. On sait très bien que dans 25 % des cas d'hépatite fulminante, on ne connaît pas la cause. Quand il y a un médicament, on met le médicament, s'il y a un lien chronologique. C'est toujours le problème quand il n'y a qu'un seul cas.

Le deuxième petit problème est que le profil d'hépatotoxicité n'est pas homogène. Il y a des cytolyses, il y a des cholestases, il y a un peu de tout.

**M. VITTECOQ :** C'est pareil.

**M. BOUR :** Non, ce n'est pas pareil. Ce n'est pas le même type d'atteinte. Il y a une atteinte des cellules hépatiques dans les cytolytiques. Dans les cholestatiques, c'est une atteinte de l'épithélium biliaire ; ce qui est différent.

Tout ce que l'on peut dire, c'est que pour ce produit-là, quand on regarde le profil d'effets indésirables, c'est le foie qui arrive en premier. Il n'y a pas de fumée sans feu. Vraisemblablement, il a un potentiel hépatotoxique, à mon sens.

**M. CARON :** Je partage l'avis de M. BOUR. Je veux simplement signaler que dans l'avis du groupe de travail neurologie du 12 janvier, le syndrome de sevrage n'est pas repris dans les effets indésirables. Il faudra l'inclure.

**M. DOUCET :** Par principe, je reformule les deux remarques que j'avais faites. D'abord, il y a certaines études dont on ne connaît pas le nombre de patients dans le relevé. Il y a d'autres études où il y a 40 patients. Encore une fois, je pense qu'il faudrait retirer ces études, refaire le nettoyage de tout ça (il y a des études de 73 avec quinze patients, vingt patients, Anderson : 48 patients). Par ailleurs, on s'attaque aux données importantes.

Je ferai un commentaire, à la fin de ça, sur la réévaluation du bénéfice / risque. Je pense que sur le plan méthodologie, il faut revoir ça. En effet, on ne peut pas s'attacher à toutes les études qui ont été publiées. Autrement, on va les sommer en disant : « Première étude, il y avait dix patients. C'était positif. La deuxième, il y avait six patients. C'était positif. » Ce n'est pas pour ça que ça l'emporte, à mon avis. Il faut revoir ça avec la méthodologie d'aujourd'hui, si l'on veut faire une réévaluation du bénéfice / risque. Sinon, ce n'est pas la peine de la faire. On fera uniquement une réévaluation du risque avec les données de pharmacovigilance qui sont très importantes. Cependant, le bénéfice, on ne le fait pas.

**M. VITTECOQ :** Quelqu'un a un commentaire du groupe, non pas sur la question précise, mais sur le médicament lui-même ? Le profil d'hépatotoxicité, vous l'aviez en tête ou... ?

**M. BACKCHINE :** Non. Sincèrement, c'est une découverte de cette revue de sécurité. Encore une fois, c'est extrêmement rare. C'est un élément...

**M. VITTECOQ :** Rare mais sévère comme une hépatite fulminante.

**M. BACKCHINE :** Rare mais sévère. Absolument. Encore une fois, ce n'est pas quelque chose qui est dans la culture générale du neurologue, vis-à-vis de cette molécule-là. C'est quelque chose qui devait être certainement mentionné dans le RCP si la molécule était gardée.

**M. DETILLEUX :** Je crois qu'il est tout à fait vain de vouloir écrémer les publications en retenant certaines et en écartant d'autres au motif qu'elles sont petites. Il était une époque où, de toutes les façons, on n'avait pas accès aux données des études non publiées. De ce fait, il y a un biais de publication énorme dans ces études qui ont toutes pour promoteur, l'industriel. On ne peut absolument pas trier. Il faut faire avec. Trier n'a pas de sens, compte tenu de ce que l'on peut penser que beaucoup d'études aux résultats non concluants ou négatifs n'ont simplement pas été publiées et ne sont pas accessibles dans les banques de données.

Ça date des années 80, 90, tout ça. C'est une autre époque.

**M. DOUCET :** Justement, on est en 2012.

**M. VITTECOQ :** Le SMR ?

**Mme LAINE-CESSAC :** Modéré.



**M. ALBIN** : Le SMR est modéré avec une réévaluation. Par contre, il n'avait pas un SMR faible. De ce fait, il ne fait pas partie des médicaments qui ont été réévalués dans le cadre de la saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS). Il avait un SMR modéré qui a été réévalué cette année et qui est toujours modéré.

**M. VITTECOQ** : On passe au dernier.

**M. FERNANDEZ** : L'oxétorone, c'est une AMM de 1974. Il n'y a pas beaucoup de choses non plus dans les données déposées par la firme. Il y a quatre études versus placebo, des études anciennes (la dernière en date de 1978) et cinq études versus comparateur. Les études avec les déficiences méthodologiques que l'on peut espérer montrent tout de même une efficacité supérieure au placebo, ou similaire au comparateur.

**M. VITTECOQ** : Bien. La *safety*.

**Mme LAINE-CESSAC** : L'oxétorone est antisérotoninergique, pas anticholinergique, antihistaminique. Je vous ai mis un point d'interrogation pour l'effet antidopaminergique. En effet, dans le RCP, il n'est pas écrit comme ça. Il est écrit « molécule antiémétique ». Vous allez voir qu'avec les effets indésirables que l'on observe, on doit pouvoir affirmer qu'il est antidopaminergique.

Je vous signale que ce médicament ne possède pas de rubrique pharmacocinétique. J'ai trouvé un seul article dans la littérature mentionnant quelques caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament. Il n'y a rien de remarquable à signaler.

Les données analysées sont celles de la base nationale de pharmacovigilance, plus les données du laboratoire. Les données du laboratoire étaient, là aussi, des données de type international, de la date de commercialisation à 2011, sans *line listing*, sans fiche CIOMS présentes (nous sommes obligés de faire confiance à ce qu'ils nous racontent), avec des chiffres de vente sur la même période, mais au plan international, d'où un calcul de fréquence de notification difficile.

Les données de la base ont été étudiées sur toute la durée de commercialisation (du moins depuis que la base existe). En effet, je crois que la molécule est antérieure à 1985. La base n'existe que depuis 1985.

Nous avons étudié 121 cas correspondant à 133 effets indésirables survenant majoritairement chez des femmes, avec un sexe ratio à 0,23, une moyenne d'âge à 46 ans (grosso modo, comme pour les autres), une utilisation dans l'AMM 68 %, hors AMM 5 %, inconnue 27 %.

Là encore, je vais insister plus particulièrement sur les effets inattendus qu'ils soient graves ou non graves, puisqu'ils représentent 62 % des cas.

Ce qui est inattendu (mais partiellement inattendu) ce sont les colites. Ce qui était attendu, ce sont des diarrhées, un grand nombre de cas de diarrhées qui sont parfois profuses et qui régressent bien à l'arrêt du traitement. Lorsque l'on va un peu plus loin, on s'aperçoit que ces diarrhées sont le fait de colites microscopiques. Il y a huit cas (ce n'est pas énorme dans cette série) : six sont lymphocytaires, une est de type collagène et la dernière est non précisée.

Autre effet remarquable parce qu'inattendu dans cette analyse, ce sont les effets neuropsychiatriques, avec dix cas de manifestations extrapyramidales et six syndromes dépressifs. Les manifestations extrapyramidales nous pousseraient à penser que ce médicament a bien des effets antidopaminergiques.

Les autres effets indésirables d'intérêt : là aussi, ce sont des effets de type antidopaminergique avec hypertrophie mammaire, galactorrhée et hyperprolactinémie. Il y a des effets cutanés dont deux urticaires qui tiennent la route. Il y a des effets sur l'appétit mais qui sont, soit dans le sens d'une perte d'appétit, soit d'un appétit excessif (variables, mais qui traduisent vraisemblablement un effet antisérotoninergique qui n'est pas plus précisé que ça dans la pharmacodynamie du produit, puisque ce sont des médicaments anciens). On n'a pas du tout le profil d'activité sur les différents types de récepteurs sérotoninergiques.

En conclusion, les données internationales n'apportent rien de plus. La firme développe les colites, les syndromes dépressifs, les syndromes de sevrage et les effets hépatiques.

Les effets hépatiques n'emportent pas vraiment la conviction, les syndromes de sevrage non plus.

**M. VITTECOQ** : Quels sont-ils les effets hépatiques ?

**Mme LAINE-CESSAC** : Il n'y en avait pas dans les cas français. Là, je ne me souviens plus.

De mémoire : les effets hépatiques dans la base nationale, il y en avait deux dont un cas où le Nocertone était le seul médicament suspect, mais avec une imputabilité C2S1 seulement, d'où un bilan étiologique pas très complet. Il y avait un cas qui avait une imputabilité C2S2, mais avec d'autres médicaments de même imputabilité que la Nocertone. Par conséquent, pour nous, c'est quelque chose qui n'emporte pas vraiment la conviction quant à l'hépatotoxicité de ce médicament.

Dans les données du laboratoire, j'ai été incapable, ou approximativement capable, de repérer des doublons. Eux, ils ont une hépatite non qualifiée (une hépatite cholestatique) et quatre élévations des enzymes hépatiques. Ces quatre cas sont peu informatifs et ne permettent aucune conclusion. Sinon, ils ont un cas qui est un doublon, vraisemblablement, de notre cas.

Le cas qui avait une imputabilité C2S2, les médicaments associés étaient un anti-inflammatoire (le Naproxène) et – je ne me souviens plus de son nom commercial – la spécialité qui contient des saponifiables d'avocat et de soja.

**M. VITTECOQ** : Peu nombreux mais pas sévères. C'est ça.

**Mme LAINE-CESSAC** : Là, c'est peu nombreux et pas sévères. Ça n'emporte pas vraiment la conviction en termes d'imputabilité.

Finalement, le profil de tolérance est acceptable. Il y a, par contre, des modifications à apporter au RCP. D'une part, à la rubrique effets indésirables, il faut essayer de mettre une rubrique pharmacocinétique et de modifier la rubrique pharmacodynamique, pour que le médicament apparaisse réellement avec des propriétés antidopaminergiques. Comme ça, on se posera moins de questions sur la survenue d'un éventuel syndrome extrapyramidal chez les patients. D'autre part, il y a mes propositions que je vous fais pour rendre le RCP plus informatif en termes de tolérance.

**M. VITTECOQ** : D'accord. Le SMR, cette fois-là ?

**Mme LAINE-CESSAC** : Le SMR était modéré, je crois.

**M. VITTECOQ** : De ce fait, on a deux modérés et deux faibles. D'accord.

**M. DOUCET** : 400 patients inclus dans les neuf essais au total ; 432 effets indésirables déclarés depuis un certain temps.

Je reviens encore une fois. Je pense que si l'on réévalue le bénéfice / risque, il faut le faire éventuellement sous condition qu'il y ait quelque chose d'un peu plus précis. Il n'y a pas une seule étude qui dépasse les 60 patients. Ou alors, si l'on dit que le bénéfice / risque reste positif – ce qui, à mon avis, n'est pas évident puisque l'on n'a pas de preuve du bénéfice – il faut demander à la firme de refaire des études complémentaires.

Le laboratoire va s'empresser d'aller voir les prescripteurs en disant : « On a eu une réévaluation de notre bénéfice / risque. Vous voyez, nous avons un antimigraineux », alors que ça ne repose sur pas grand-chose – je maintiens ma réserve extrême vis-à-vis de ce genre de produit – ou au moins, sur des conséquences. Je pense qu'il faut leur demander en échange – qu'est-ce que vous en pensez, M. VITTECOQ ? – quelque chose au moins, qu'ils fassent un travail.

**M. VITTECOQ** : Ce sont des vieilles molécules. Je ne suis pas sûr que les industriels vont beaucoup investir.

**M. DOUCET** : Pourquoi réévalue-t-on le bénéfice / risques de ces molécules ?

**M. VITTECOQ** : Pour éclairer les prescripteurs et assurer la sécurité. C'est-à-dire, si l'on en a un que l'on pense qu'il faut retirer pour des raisons de sécurité, on va le dire. On va voter dessus.

**M. DOUCET** : De ce fait, ce n'est plus une réévaluation du bénéfice / risque. C'est une réévaluation du risque.

**M. VITTECOQ** : C'est attendu.

**M. THERY** : Ce que dit M. DOUCET me paraît tout à fait sérieux. Ils peuvent tout de même faire un essai correct pour vérifier que leur médicament est efficace. Là, on nage dans la gadoue. On ne sait pas du tout ce que c'est. Il y a des possibilités que ce soit efficace, des possibilités que ça ne le soit pas. On tourne en rond comme ça. Il faut qu'ils fassent des essais. Ce sont des médicaments qui sont très vendus, qui devraient leur rapporter vraisemblablement de l'argent. Ils peuvent faire des essais, en 2012, démontrant que leur produit est efficace ou n'est pas efficace. Par la suite, on pourra juger. Actuellement, ça tourne en rond cette affaire-là, avec des essais qui manquent.

**M. VITTECOQ** : Il y a le temps. Aujourd'hui, ce que l'on nous demande, c'est une réévaluation du bénéfice / risque de ces médicaments. On va être obligé de le faire avec ce que l'on a qui, malheureusement, n'est que ça. Maintenant, si on le juge utile, on peut très bien dire que, si l'on considère que certains devaient être maintenus, il est souhaitable de faire tel type d'étude. Ceci étant, vouloir être trop gourmand et demander des choses impossibles... Il faut être réaliste.

**M. DOUCET** : Attendez. Je ne comprends pas. Est-ce que l'on a retiré des molécules lors de commissions précédentes ? Je ne sais pas ce qui s'est passé depuis un mois. Il y a un autre vent qui est passé. Je ne sais pas. Il faut que l'on ait une certaine ligne de conduite qui soit à peu près la même vis-à-vis des molécules. Il y en a quelques-unes que l'on a retirées avec beaucoup de débats et à juste titre... Il faut que l'on ait la même discipline. Il ne faut pas que l'on change d'attitude d'une commission à une autre.

**M. VITTECOQ** : Tout à fait d'accord.

**M. BERGMANN** : Avant de vous répondre, j'ai un commentaire à faire sur ces quatre dossiers. A aucun moment, il n'a été dit, dans les effets indésirables, la prise de poids qui est commune à tous ces produits. Je ne sais pas très bien pourquoi ?

**Mme LAINE-CESSAC** : Je n'en ai pas parlé parce que c'est quelque chose de connu, qui était attendu, qui est écrit dans le RCP.

**M. BERGMANN** : C'est la seule chose dont se plaignent vraiment les malades. C'est chez, parfois, plus de 10 % des malades. D'ailleurs, ce sont aussi des médicaments qui sont prescrits par certains pour prendre du poids. Il y en a qui disent : « Docteur, je suis trop maigre. Donnez-moi quelque chose ». On donne une Nocertone ; on donne un truc comme ça, chez des non migraineux, à visée de prise de poids. C'est un oréxigène pour grossir.

C'est triste, mais c'est comme ça. On voit bien là, à nouveau, le fait que l'on nous demande de réfléchir sur des données qui sont celles que l'on a (qui sont celles de 40, 50 ans) et qui sont des gruyères. En effet, ces notions de prescription pour prise de poids ou de prise de poids, sont considérées comme "connues", "pas graves". Cependant, lorsque vous tapez « Forum migraine au féminin » sur Google, la seule chose dont les gens parlent, c'est : « J'ai pris 15 kg, j'ai pris 10 kg, j'ai pris 8 kg depuis que je suis sous tel ou tel produit ».

On nous demande, comme d'habitude, de réfléchir sur le rapport bénéfice / risque sans que l'on ait – alors que ça fait quelques années qu'on le demande, notamment cette dernière année – une réflexion à froid sur : qu'est-ce que sont les critères d'analyse d'un rapport bénéfice / risque ? On a été capable de nous faire une superbe et inutilisable grille d'évaluation de la priorisation des réévaluations. De ce fait, on sait prioriser les réévaluations, mais on ne sait pas réévaluer.

On se retrouve avec des situations où l'on a quatre produits. Que fait-on ? Soit on a les standards Europe-Monde et on dit : « On n'en prend aucun des quatre. On a déjà des bêtabloquants qui sont dans toutes les recommandations internationales. On n'a besoin que des bêtabloquants. Tout le reste, on le jette ». Au moins, c'est homogène. Soit on dit : « On n'a aucune raison scientifique forte pour en favoriser un, plutôt qu'un autre, on garde les 4 ». Soit on dit : « On ne peut rien faire puisque tout ça, c'est du gruyère ». Comme la loi du 29 décembre 2011 nous y autorise, on demanderait alors aux firmes de faire des études (des études versus placebo). Cependant, on sait très bien qu'avec des produits comme ça (qui valent 20 centimes le comprimé), génériquables, les industriels ne les feront pas ou ils feront des études à la petite semaine qui ne nous donneront pas de données scientifiques complémentaires.

Il y a une troisième solution qui semble être celle vers laquelle on tend, mais qui n'est pas forcément la meilleure, c'est de dire : « Bof, grosso modo, il y en a où il y a un niveau de preuve un peu meilleur que les autres. Bof, grosso modo, il y en a où il y a un niveau de risque un peu inférieur aux autres, alors on met la barre là ». On met la barre là, aujourd'hui, pour la migraine. On l'a mise à un autre niveau, il y a quelques mois, pour les vasodilatateurs. Franchement, c'est frustrant. Si jamais on veut s'amuser à faire ça, moi, en toute candeur, je vois le nombre d'études versus placebo. Ça peut être un critère. Elles sont nettement plus convaincantes pour les deux produits les moins prescrits. C'est d'ailleurs assez paradoxal. C'est-à-dire que Sanmigran et Sibelium ont un dossier clinique. Nocertone et Vidora n'ont pas de dossier clinique. Ça, c'est clair. Comme par hasard, c'est triste, ce sont les deux qui sont les plus prescrits qui ont les dossiers les plus vides.

A mon avis, soit on prend tout, soit on ne prend rien. Si l'on doit mettre la barre sur des données de niveau de preuve, je ne suis pas sûr que ce soit ça qu'il faille choisir comme données. En effet, on n'a pas décidé de comment travailler. S'il faut mettre la barre, il faut séparer ceux qui ont des études (c'est-à-dire Sanmigran et Sibelium) et ceux qui n'en ont pas (c'est-à-dire Nocertone et Vidora).

**M. CLAUDE** : Je voudrais rappeler que cette séparation sur des critères purement en rapport avec le bénéfice, c'est bien. Cependant, il y a tout même un de ces produits-là qui se ramène avec des torsades de pointe, des prolongations de QT. Nous, les toxicologues, on n'aime pas ça du tout.

**M. VITTECOQ** : M. BAKCHINE, vous pourrez nous faire une vision globale de ce que le groupe pense de la hiérarchie des trois ? Eventuellement, nous dire, si jamais il y en a qui sont retirés, comment le groupe imagine les reports de prescriptions qu'il pourrait y avoir ? Comment ça va se passer ?

**M. BAKCHINE** : Sur les quatre molécules, je pense qu'il y avait un relatif consensus quant à l'utilisation de la flunarizine et du Sanmigran. Je pense que c'était relativement consensuel.

**M. FERNANDEZ** : Ce qui veut dire que 5 mg de Nocertone...

**M. BAKCHINE** : Nocertone, le groupe était plus partagé. Les réflexions qui ont été faites sont tout à fait justes. C'est-à-dire que le dossier scientifique de la Nocertone est évidemment plus faible. Je pense que l'on peut tout à fait le reconnaître. Là, encore, comme toujours dans ce genre de situation, il y a une déclaration d'usage, déclaration de consensus d'experts qui dit que cette molécule est utile et qu'il convient de la maintenir. Cependant, je vous donne tout à fait acte que le dossier est insuffisant si on le regarde par rapport, notamment, aux deux autres.

En termes de prescription actuellement, que se passerait-il s'il y avait des retraits ? Comme je l'ai dit, aujourd'hui, il y a tout de même des molécules (il y a effectivement le propranolol, il y a la lamotrigine) qui ont des dossiers qui sont relativement solides en termes d'utilisation pour cette indication-là. Je ne pense pas qu'il y ait de problèmes majeurs de report qui se posent avec cette indication-là. Se posera – c'est ce qui avait été relevé par M. DETILLEUX tout à l'heure – le problème du fait que certains patients, dans le domaine des migraines réfractaires, ne répondent qu'à certaines de ces molécules-là. Pour ces patients-là, on sera relativement gênés pour leur trouver des traitements de substitution. En sachant que là encore, l'expérience de la prise en charge de ces patients est que certaines molécules qui ne marchent pas à certains moments, pour un patient donné, cinq ans, dix ans plus tard, miraculeusement, marcheront.

L'attitude qui est faite par les « migrainologues » est que l'on fait tourner un certain nombre de molécules chez ces patients. Il y a une certaine attrition d'efficacité avec le temps. Je ne pense pas qu'il y ait de reports inquiétant en termes d'utilisation. Les problèmes qui m'inquiètent le plus concernent une frange de patients qui sont dans l'automédication et dans la surconsommation de certaines molécules (notamment type paracétamol, codéine...), qui est assez difficile et pour laquelle, la vraie prise en charge est le sevrage plus qu'autre chose.

**M. BERGMANN** : Il est vrai que dans toutes les situations de maladie comme ça, par crises cycliques, quand on prend un malade résistant à un traitement A et qu'on le randomise traitement B versus traitement A en double aveugle, le traitement A marche dans 30 % des cas, alors qu'ils sont résistants. C'est souvent l'antimigraineux qui arrive au moment où le malade va aller mieux qui est encensé ; ce qui ne veut pas dire pour autant qu'il marche plus ou moins. Ça, c'est l'enfer dans toutes ces maladies cycliques parce que chaque fois que l'on veut essayer de dire : « C'est celui-là qui me va parce que je suis en échec de l'autre », on a une chance de gagner comme on a une chance de perdre.

**M. VITTECOQ** : Je crois que l'on est arrivé au bout du débat, compte tenu du...

**M. BOUR** : Juste un petit commentaire concernant la dépendance des migraineuses à leurs médicaments : ça a permis au Glifan de survivre pendant des années. Ce n'est pas forcément une bonne solution. Ça, c'était le premier point.

Le deuxième point : est-ce que les neurologues ou les généralistes qui traitent la migraine se comportent de la même façon que les médecins qui traitent la migraine en Europe ? Est-ce que l'on a des attitudes particulières ou est-ce que l'on est superposables à ce qui se passe en Europe ?

**M. VITTECOQ** : Quand le panier de soins est différent entre les différents pays...

**M. BAKCHINE** : Il y a des molécules qui ne sont pas disponibles dans certains pays. Je dirais qu'en gros, en tout cas pour les spécialistes de la migraine, ils suivent des recommandations qui sont celles de l'IHS. Habituellement, je ne pense pas qu'il y ait d'importantes différences dans les prises en charge entre les pays à paniers de molécules équivalents.

**M. MARZIN** : Parmi ces quatre-là, lesquels ne sont pas disponibles dans d'autres zones ?

**Mme LAINE-CESSAC** : J'avais regardé dans le Martindale les pays qui... L'indoramine était par exemple commercialisée au Royaume-Uni, en Irlande, en Italie, en Allemagne, en Espagne, en Autriche.

Nocertone, je l'ai trouvé en Belgique, en République Tchèque, en Grèce, en Espagne.

Le pizotifène, la plupart des pays européens utilisent ce médicament.

La flunarizine est commercialisée dans 78 pays, mais je ne les ai pas tous énumérés.

**M. VITTECOQ** : Je pense que l'on est arrivé au bout du débat. Ce que je vous propose, c'est un vote écrit. En effet, il y a peut-être un produit qui va être plus compliqué que les autres. Par ailleurs, comme il y a visiblement un recours en Conseil d'Etat, pour la transparence, c'est mieux que l'on ait un vote qui soit très clair.

La question est : « Considérez-vous le rapport bénéfice / risque favorable ? » Vous dites « oui » si vous voulez le garder et « non » si vous ne voulez pas le garder. On fait un, deux, trois quatre, dans cet ordre-là. Si vous voulez garder Sibelium, vous mettez « oui » pour Sibelium. Si vous ne voulez pas garder Sanmigran, vous mettez « non » pour Sanmigran.

D'accord ?

Sur la même feuille, vous mettez Sibelium, Sanmigran, Nocertone, Vidora. Vous mettez « oui » ou « non » en face.

Dans la prochaine agence, il y aura des votes électroniques. Ce sera plus facile.

**M. BAKCHINE** : Ça, ce serait merveilleux.

**M. VITTECOQ** : Vous pouvez mettre « oui », « non », « abstention ».

David, résultats du vote ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Ceci dit, je peux vous le dire. Pour Sibelium, le rapport bénéfice / risque était favorable pour 5 mg...

**M. VITTECOQ** : Sibelium favorable.

**Evaluateur de l'ANSM** : Le 5 mg était favorable.

Pour Nocertone, il était défavorable et pour Vidora défavorable.

**M. VITTECOQ** : Il y en a deux qui ont passé la barre et deux qui n'ont pas passé la barre. Nocertone n'a pas passé la barre ; Vidora, négatif ; Nocertone, négatif.

Résultats :

- *SIBELIUM* : 18 favorables ; 6 défavorables ; 2 abstentions
- *SANMIGRAN* : 18 favorables ; 6 défavorables ; 2 abstentions
- *NOCERTONE* : 10 favorables ; 13 défavorables ; 3 abstentions
- *VIDORA* : 1 favorable ; 23 défavorables ; 2 abstentions

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

**Evaluateur de l'ANSM** : J'ai deux, trois dossiers.

La Buprénorphine, c'est une demande d'un produit générique de la méthadone. Cependant, c'est un dosage différent pour lequel il y a une mesure d'instruction avec des questions qui sont posées à la firme concernant notamment l'étude des bioéquivalences.

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

**Evaluateur de l'ANSM** : Dropéridol Aguetant, c'est aussi un dosage différent du Droleptan, dans les mêmes indications que les produits princeps. C'est un avis favorable du groupe pour le contenu qui est le dosage proposé. De ce fait, il rentre dans les recommandations posologiques.

Le dernier que je peux vous donner est la kétamine Panpharma où il y a une actualisation du RCP dans différentes rubriques et pour lesquelles, il y a aussi un avis favorable.

**Evaluateur de l'ANSM** : Pour morphine chlorhydrate Renaudin, la firme a obtenu une AMM pour de nouvelles présentations, en poche ou en flacon de 5 ou 100 ml, afin d'avoir des solutions prêtes à l'emploi pour les administrations par des systèmes de perfusion à débit contrôlé. Un certain nombre de risques ont été identifiés, liés à la mise sur le marché de ces nouvelles présentations.

Après avoir fait quelques réunions et plusieurs échanges entre notre unité, la cellule erreurs médicamenteuses et le laboratoire, il a été demandé au laboratoire de modifier ces RCP, de façon à bien détailler, pour ces présentations-là, quels sont leurs modalités d'administration (par des systèmes à perfusion à débit contrôlé) ?

**M. VITTECOQ** : Je suppose qu'il n'y a pas de commentaires ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Pour Oxynox 135, c'est simplement une harmonisation du RCP avec celui de Kalinox qui vient d'avoir une AMM par reconnaissance mutuelle, avant de partir en reconnaissance mutuelle

dans un certain nombre de pays qui sont en commun. Par conséquent, ça nous semblait préférable d'avoir déjà le même RCP pour faciliter la procédure.

**M. VITTECOQ** : C'est logique.

**M. TRINH-DUC** : Une question par rapport au 4.2 : est-ce que le 4.2 est dans son intégralité ou il n'est qu'une partie du 4.2 pour la morphine ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Non, ce n'est qu'une partie.

**M. TRINH-DUC** : D'accord. La notion de titration apparaît bien dans le 4.2.

**Evaluateur de l'ANSM** : Oui, tout à fait. Là, c'est vraiment la partie qui était modifiée pour éviter de remettre quinze pages.

**M. GARDETTE** : Pour conclure le groupe neurologie : Deltazine qui est une articaïne adrénalinée. C'est une modification de la notice suite aux tests de lecture notice. C'est une modification typographique.

**M. VITTECOQ** : Pas de commentaires ? C'est approuvé.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 16 au 19 avril 2012**

**M. DEMOLIS** : Le dernier CHMP du 16 au 19 avril.

Je vais vous parler de quelques opinions favorables :

- Forxiga, malgré nous, c'est une opinion favorable ;
- Jakavi, c'est une opinion favorable avec notre bénédiction ;
- Rienso, c'est une opinion favorable, malgré nous (je vais vous raconter pourquoi).

Quelques opinions défavorables sur :

- Glybera, là on était dans le camp des négatifs ; on est assez contents que ça ait été négatif ; l'histoire était assez chaude ;
- Folutyn, c'est une opinion négative ; nous étions négatifs aussi ; ça nous intéresse parce qu'il y a d'autres procédures semblables qui risquent de se conclure dans les mois prochains.

Des extensions d'indications :

- Lantus (optisulin), on a mené un petit combat d'arrière-garde.

Une revue de sécurité :

- Gilenya (dont M. LECHAT vous parlerait mieux que moi puisque c'était lui le rapporteur ; néanmoins, je vais vous tenir au courant).

Quelques arbitrages.

Je commence par vous parler de Forxiga. Forxiga, c'est de la dapaglifozine. C'est un médicament dont le mécanisme d'action est assez original. En effet, ça ne touche pas au pancréas. Ça fait pisser du sucre. Votre glycémie baisse quand le sucre se retrouve dans les urines, au lieu de rester dans le sang. Vous avez des urines qui sont hyperosmotiques et sucrées. Des microbes peuvent proliférer là-dedans. Ça peut donner des infections urinaires. On se doute que ça entraîne du réseau osmotique, que ça peut changer la fonction rénale. Comme l'efficacité de ce médicament qui est au niveau tubulaire dépend du taux de filtration glomérulaire, vous imaginez que plus la filtration glomérulaire baisse, moins ce médicament est efficace. Dès que l'on a décrit le mécanisme d'action, on a une idée des problèmes qui peuvent se poser avec ce médicament. On les a tous vus dans le dossier.

Depuis le début, les deux rapporteurs (Suède et Allemagne) étaient extrêmement positifs. Elles ne voyaient pas de problème avec ce médicament qu'elles concevaient comme un médicament de plus dans le diabète, avec un nouveau mécanisme d'action. Il y a un certain nombre de pays qui étaient un peu réticents. Nous, nous étions carrément négatifs. Je vous explique pourquoi.

C'est une indication assez vague qui peut être utilisée assez précocement dans le diabète, même si l'on a essayé de la changer un peu. Ce que nous avons vu dans le dossier – c'était l'avis de la délégation française – c'est que l'efficacité nous paraissait médiocre. Vous avez une baisse de l'HbA1c par rapport au placebo qui se maintient, c'est certain, mais qui est assez médiocre. En particulier, vous avez une efficacité qui est moindre chez les sujets âgés, probablement en partie expliquée par la fonction rénale. Vous avez

une efficacité qui est probablement fluctuante au gré des variations de la fonction rénale. Vous n'avez aucun effet démontré sur le risque cardio-vasculaire, même quelques doutes. En effet, les seules études qui ont été menées chez des sujets à risque cardio-vasculaire spécifiquement montrent que le *hazard ratio* n'est pas totalement favorable et pointerait même dans la mauvaise direction pour une partie des analyses.

Pour ce qui est de la tolérance, il y a des infections urinaires. Ce n'est pas un drame, mais il y a en a. Il y a une toxicité hépatique – il ne faut pas exagérer – il y a eu un cas de toxicité hépatique, en plus dans le bras dapaglifozine, mais non pas dans les bras contrôles. Il n'empêche qu'elle paraît imputable au médicament. Ça justifiait que l'on écrive des choses dans le *Risk Management Plan* (RMP). Cependant, ce n'est pas tellement ça qui nous alarmait. Il y a une déplétion volumique qui est initiale. Dès que les patients commencent à manger de la dapaglifozine, ils perdent du poids. Ils perdent du poids, à la fois parce qu'ils perdent de la masse grasse, mais ils perdent aussi du poids parce qu'ils perdent de la volémie ; ce qui va forcément influencer la fonction rénale et entraîner une baisse de la pression artérielle (que le laboratoire décrit comme un effet favorable, parce qu'en plus, il serait un petit antihypertenseur). J'aurais tendance à le considérer comme un effet indésirable. En effet, ce n'est pas forcément ce que l'on cherche avec ce médicament. Si l'on veut donner des antihypertenseurs, on les donne. Comme ce n'est pas très prévisible et que c'est fluctuant, c'est exactement ce que je n'attends pas d'un traitement antihypertenseur.

Par ailleurs, on avait des questions sur le risque tumoral. On avait vu quelques cancers, notamment des cancers de la vessie. Les cancers de la vessie, il y a un gros débat là-dessus. Ce n'est pas du tout la même histoire que celle que l'on avait vue avec Actos. En effet, au niveau préclinique, on n'avait rien d'inquiétant au niveau d'un effet direct qui pourrait favoriser la promotion ou la sortie de cancer. Cependant, les collègues précliniciens qui étaient au CHMP disaient tout de même que : « D'abord, vous avez une stimulation du système réno-angiotensine avec ce médicament-là. Ça peut peut-être participer. En particulier, il y a le fait que vous augmentez la teneur en sucre de l'urine. Le sucre est bon pour les cellules cancéreuses. Il ne faut pas s'étonner qu'au moins, en début de traitement, on voit des cancers se développer plus vite. » Toujours est-il que ce surrisque apparent est extrêmement faible, extrêmement peu robuste et mal mis en évidence. Ça fera l'objet d'un RMP. Après avoir poussé le laboratoire dans ses retranchements, on n'est pas plus inquiets que ça. Il y a toujours les doutes sur le risque cardio-vasculaire. Non seulement, ce médicament n'a pas montré qu'il était efficace sur le plan cardio-vasculaire, mais il y a des informations qui vont tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre.

De ce fait, en France, nous étions très isolés. Nous étions les seuls à dire que le bénéfice / risque était négatif. Tous les autres pays étaient prêts à aménager le RCP. On a mené un combat d'arrière-garde en disant que l'on ne savait pas se servir d'un médicament dont l'efficacité est médiocre, imprévisible, fluctuante et qui impose une surveillance de la créatine, non pas une fois par an comme c'est marqué dans le RCP malgré nous, mais qui aurait dû être surveillée beaucoup plus souvent. En effet, si dans votre dos, votre patient monte sa créatine, notamment s'il est âgé et que ce médicament ne marche plus, c'est exactement ce que l'on ne veut pas d'un antidiabétique qui se met à devenir inefficace en cachette.

Par conséquent, on était complètement isolés. La seule chose sur laquelle on a gagné à force de faire notre tête de cochon, c'est que comme la baisse de pression artérielle et de l'hypovolémie initiale inquiétait un certain nombre de pays, les rapporteurs avaient trouvé une excellente idée : c'était de les proposer à deux doses : 5 mg et 10 mg. Ils disaient : « La dose standard est 10 mg, mais chez les gens à risque cardio-vasculaire ou chez qui l'on redoute une baisse de la pression artérielle, ou chez qui la baisse de pression artérielle pose problème en début de traitement, on peut passer à une dose de 5 mg. » Or, lorsque vous regardez la relation dose-effet, 5 mg est beaucoup moins efficace que 10 mg en ce qui concerne le diabète (déjà que ce n'est pas très efficace !). Quand vous regardez la relation dose-effet en termes de baisse initiale de pression artérielle et d'urée, 5 mg fait exactement la même chose que 10 mg. De ce fait, proposer chez des gens chez qui ça ne se passe pas bien de donner un médicament qui a exactement le même niveau d'effets indésirables et en même temps, est moins efficace, n'était pas forcément quelque chose de très astucieux. Là, on a réussi à emporter la conviction du CHMP. C'est une opinion positive, malgré nous.

Avez-vous des questions ?

**M. DOUCET** : Je voudrais faire un commentaire sur ce que vous avez dit. Vous retracez tout à fait la position que l'on a eue au niveau du groupe de travail. C'est un mauvais médicament, notamment par un mode d'action rénal. On n'aime pas, en diabétologie, qu'un médicament touche le rein de façon plus spécifique, alors que la maladie, touche déjà pas mal le rein. Avec les risques que vous avez soulignés sur le plan déshydratation... on n'a pas très bien compris. En effet, au premier tour, il est vrai que le rapporteur et le corapporteur n'étaient pas très opposés. Cependant, sans qu'il n'y ait de réponse, d'un seul coup, on a l'impression qu'il y a eu un coup de baguette magique et que le rapporteur, ou la rapporteuse et la corapporteuse ont changé complètement d'avis. Ce n'est pas la première fois que ça arrive. C'est du grand n'importe quoi. Ce médicament est dangereux, a fortiori sur certaines populations qui peuvent être

déshydratées. Les investigateurs des essais cliniques ont retrouvé des infections urinaires ou des balanites dont ils n'avaient jamais trouvés l'intensité depuis plusieurs années. De ce fait, c'est un gros problème.

Malheureusement, on a été isolés. Je ne sais pas pour quelle raison. Je ne sais pas comment le CHMP a voté de façon plus unanime là-dessus. C'est un médicament qu'il va falloir suivre, sur le plan pharmacovigilance, de façon extrêmement serrée, notamment sur le plan aussi des associations avec d'autres produits. Si un patient a une déshydratation avec ce produit-là, qu'il prend, par ailleurs, la metformine ou autre, à ce moment-là, on aura l'acidose lactique. Je pense que là, on sous-estime les risques qu'il y a, à la fois sur le plan infectieux, déshydratation. Je ne parle pas tumoral, puisque là, c'est encore un point d'interrogation. C'est inquiétant. Ce produit inquiète le groupe.

**M. VITTECOQ** : Le 5 mg est accepté ou pas là ?

**M. DEMOLIS** : Le 5 mg n'est pas accepté. Ce qui est recommandé, c'est de commencer d'emblée par le 10 mg chez tous les patients. Ça marche ou ça ne marche pas. Si c'est mal toléré, la mauvaise idée est de passer au 5 mg, qui ne sera pas mieux toléré et qui sera certainement moins efficace.

**M. VITTECOQ** : Y en aurait-il deux ? Y aurait-il du 5 mg et du 10 mg ?

**M. DEMOLIS** : Non, il y a du 10 mg.

**M. VITTECOQ** : Qui est sécable.

**M. DEMOLIS** : Même pas. On ne se sert pas du 5 mg a priori.

**M. CLAUDE** : Je suis tout à fait de l'avis de nos collègues et de M. DOUCET en particulier. Dans le domaine préclinique, ce médicament est pratiquement inacceptable : la fréquence des infections, le risque potentiel de cancérogenèse au niveau de la vessie. M. DEMOLIS, vous avez éliminé Actos. Cependant, rappelons que ces antidiabétiques adjuvants (parce que ce ne sont pas des produits d'une efficacité sensationnelle) ont tout de même un impact suspecté de cancérogenèse au niveau de la vessie, chez l'homme, qui n'est pas sympathique. Ce médicament, en plus, qui a un mécanisme antiphysiologique total est quelque chose de non recommandable. J'ajouterai qu'au niveau de la *Food and drugs administration (FDA)*, il a été déclaré *non approvable* et qu'il y est toujours. Est-ce parce que la firme a une branche suédoise que ça se passe si bien pour lui ? Néanmoins, je suis très surpris.

**M. DEMOLIS** : Non, je suis aussi surpris que vous et totalement d'accord. On est tous d'accord ici. Malheureusement, ce n'est pas ici que ça s'est passé. Je crois que ce qui a emporté la conviction des gens en CHMP – et encore une fois, je ne suis pas du tout d'accord avec ça – c'est un mécanisme d'action nouveau – encore une fois, je ne suis pas d'accord avec ce que je suis en train de vous dire ; je vous décris ce qui s'est passé dans la tête des gens, probablement – un nouvel antidiabétique de plus pour traiter les gens et que l'on pourra empiler à d'autres médicaments qui n'ont pas le même mécanisme d'action. L'efficacité est médiocre. Cependant, les gens ont tout de même vu une efficacité. Les effets indésirables, ils espèrent que l'on saura faire avec. Encore une fois, je suis complètement d'accord avec tout ce qui vient d'être dit ici. C'est pour cela que l'on était les seuls à être très négatifs. On n'a pas été entendus.

**M. VITTECOQ** : On ne fait pas de débat, d'autant plus que...

**M. DOUCET** : Il y a peut-être un autre argument supplémentaire – mais là, je me fais l'avocat du diable – qui était de dire : « Il n'y a pas d'hypoglycémie. » On est passé à ce débat-là. Il y a d'autres molécules... A mon avis, ça a peut-être été quelque chose qui a dû...

**M. DEMOLIS** : Non, même pas.

**M. DOUCET** : Même pas ? En plus. De toute manière, ça ne tient pas la route.

**M. DEMOLIS** : Jakavi, c'était en hématologie. C'était un médicament dans les myélofibroses qui ne prétendaient pas traiter la myélofibrose, mais qui est un JAK inhibiteur qui diminue la taille de la rate et les symptômes qui vont avec. Ils ont démontré une activité tout à fait indiscutable sur les symptômes et sur la taille de la rate. Comme la myélofibrose est assez bon pronostic, ils n'ont pas eu le temps de montrer quoi que ce soit sur le cours de la maladie. Du coup, ils ont une indication, parce que l'on n'a rien pour traiter ces gens-là, qui est une indication restreinte au contrôle des symptômes et de la splénomégalie.

**M. VITTECOQ** : Le médicament pour lequel on a discuté l'ATU de cohorte, il y a un mois ou... ?

**M. GARDETTE** : Tout à fait.

**M. DEMOLIS** : Aucun problème.

Rienso, c'est feruxomytol. Il s'appelait Feraheme autrefois. C'étaient la Lituanie et l'Allemagne qui étaient rapporteurs. C'est efficace. C'est du fer. Ils demandent une indication qui est limitée aux dialysés puisque



c'est intraveineux. Les rapporteurs ont posé des questions sur la tolérance du médicament. Dans la limite des essais cliniques qui avaient été faits, il est vrai que l'on voit quelques cas qui se passent mal, avec des réactions anaphylactoïdes, mais très peu. De toute façon, c'est un effet indésirable rare.

On a attiré l'attention et on était en correspondance clandestine avec des dissidents de l'agence allemande qui étaient complètement d'accord avec nous. On a essayé de porter un message qui était suivi par huit délégations. Finalement, le CHMP ne nous a pas suivis, sachant qu'il y a eu une publication qui a été faite, certes, sponsorisée par la concurrence. Cependant, quand vous recensez au niveau du suivi postAMM, les différents médicaments qui peuvent être utilisés dans ces cas-là, vous avez un gros doute sur la tolérance du feruxomytol. Le rapport bénéfice / risque n'était pas absolument positif. Il n'y a pas d'urgence à se jeter sur ce médicament et à l'approuver. En effet, n'y a pas d'*unmet medical need*. On n'a pas besoin de ce médicament absolument. Par conséquent, on a été négatifs. On a signé un *minority statement*. Cependant, ça a tout de même été approuvé.

**M. GARDETTE** : M. DEMOLIS, juste une question dans le cadre de la révision bénéfice / risque des fers injectables : comment s'inscrit ce produit ?

**M. DEMOLIS** : On va forcément en reparler. On s'est partagé le boulot avec les suédois qui sont rapporteurs avec nous sur tout ce dossier. Forcément, on va en reparler. Cette position-là, que l'on défendait au niveau du Rienso, était cohérente avec la position générale que l'on envisage de défendre au moment de l'arbitrage. L'arbitrage se passera au mois de juin. Ça, je vous en donnerai des nouvelles au retour du CHMP de juin.

Il y a eu une opinion défavorable pour Folutyn. On était rapporteurs de l'appel Folutyn avec les anglais. C'est un médicament dans les lymphomes T périphériques réfractaires ou en rechutes. Ils avaient un essai non comparatif où ils montraient des taux de réponse qui étaient assez flatteurs, mais pas tellement plus que ce que l'on donnait d'habitude avec des réponses qui étaient durables. C'est vrai dans un certain nombre de cas. Par contre, il n'y a aucune idée que ça se comparait de façon correcte avec des données historiques. Ils ont fait de leur mieux pour nous donner des données historiques comparables.

On a consulté un groupe d'experts à Londres. Tout le monde était d'accord pour dire que les données ne sont absolument pas fiables pour dire que ce médicament rend un quelconque service, même si l'on observait des réponses pas forcément mieux que ce que l'on a d'habitude. Par conséquent, c'est une opinion négative par consensus. C'est la fin de cette histoire Folutyn à la fin de l'appel.

Lantus (insuline glargine) : C'est une extension pédiatrique. Là aussi, on a fait notre mauvaise tête. Le laboratoire est venu sur les recommandations du *Pediatric COmmittee* (PedCO), approuvées par le CHMP, pour nous faire un essai. C'était un essai qui regardait comme critère principal de jugement la fréquence des hypoglycémies, et comme critère secondaire l'efficacité (parce que l'insuline, on sait que ça fait baisser la glycémie ; ce n'est pas forcément ça le problème). Le laboratoire est venu – en se gardant bien de montrer ses résultats au PedCO – au CHMP. Au CHMP, on voyait que le produit était légèrement inférieur en termes d'hypoglycémie, avec plein de bonnes explications pour ça. A posteriori, il ne fournit pas le laboratoire. Il n'empêche que ça bavait du mauvais côté.

C'est un essai qui, non seulement ne démontre pas la non-infériorité, mais qui démontre presque l'infériorité. En effet, l'intervalle de confiance frisait le un. Il l'englobait, mais de justesse. De ce fait, ça donne plus d'hypoglycémie que la référence.

Pour l'efficacité, c'est efficace. Ce n'est pas le problème. Cependant, en France, on se disait : « Est-ce que, sur un essai qui, non seulement est raté, mais démontre quasiment le contraire de ce qu'il voulait démontrer, on va donner une opinion positive ? » Là, on a eu la surprise de voir un certain nombre de collègues qui disaient : « Oui, parce que de toute façon, une insuline glargine, ça marche. Ce n'est pas attendu que ça ne marche pas. Il y a plein de bonnes raisons pour avoir plus d'hypoglycémie chez ces gamins. » Tout ce que l'on a obtenu, c'est que l'indication ne soit pas à partir d'un an, mais à partir de deux ans, et que le RCP décrive de façon correcte les résultats de l'essai.

On a essayé de rameuter les collègues du PedCO. On s'est aidé de la collègue luxembourgeoise au PedCO qui est également l'*alternate* au CHMP, qui était complètement d'accord. Le PedCO était furieux que le CHMP s'assiege sur leur opinion. Il n'empêche que l'on a eu beau faire, on a eu beau dire, tout ce que l'on a obtenu c'est un RCP qui ressemblait à peu près à ce que l'on trouvait de moins pire. Par conséquent, on a fini par plier bagages. On était les seuls, absolument les seuls sur cette histoire, avec la luxembourgeoise.

**M. VITTECOQ** : Où est-ce que l'on en est, M. DEMOLIS, sur l'histoire de cancer et Lantus ?

**M. DEMOLIS** : Là, ce n'était pas l'objet. On continue à surveiller.

**M. VITTECOQ** : Dans la discussion pédiatrique ?

**M. DEMOLIS** : Non. Dans la discussion pédiatrique, vu que le dossier est toujours en instruction, non. On n'a toujours pas...

Gylenia : Nous sommes rapporteurs de ce dossier dans la sclérose en plaque. Les suédois sont corapporteurs. Vous vous souvenez qu'il y a eu des cas de morts subites ou de décès inexplicables chez des patients (ça été observé en postAMM) : certains, dont la plupart étant très précoces, en général au cours des 24 premières heures, quelques-uns un peu plus tardifs. On a deux explications pharmacologiques pour imaginer que ce médicament puisse changer quelque chose au rythme et à la conduction.

Tout d'un coup, on s'est dits : « Il faut peut-être faire quelque chose, grand branle-bas de combat, à la fois en Europe et aux Etats-Unis, et gros débat autour de la surveillance initiale. » Vous vous souvenez que l'on a pris un certain nombre de mesures en urgence, en attendant que le laboratoire nous renseigne un peu plus. Lorsque l'on a eu plus de renseignements, on a pris un certain nombre de mesures.

On a eu un débat sur le « en cas de facteurs de risque a priori », c'est-à-dire chez les patients qui ont une histoire cardio-vasculaire, qui ont eu des syncopes, ou chez qui l'on sait qu'il y a un trouble du rythme. A fortiori, chez tout le monde, on fait un électrocardiogramme de base. On surveille les patients pendant six heures. On voit ce qui se passe. La décision traitée à l'issue de ces six heures doit être prise après avoir pris la consultation d'un cardiologue s'il se passe la moindre chose, c'est-à-dire :

- si la fréquence cardiaque descend en-dessous d'un certain seuil ;
- si le patient bloque sa fréquence cardiaque relativement basse et que ça ne remonte toujours pas au bout de six heures (on le garde sous surveillance jusqu'au lendemain matin) ;
- s'il y a la moindre anomalie de la conduction du rythme qui apparaît (on met le patient sous scope jusqu'au lendemain matin ; on ne le laisse sortir qu'après avis d'un cardiologue) ; et
- s'il y a eu le moindre gag pendant la surveillance (le traitement doit être mené sous la surveillance d'un cardiologue).

Avec toutes ces précautions-là, on espère que l'on est arrivé. On a eu du mal à obtenir que ce soit un scope et que ce ne soit pas des électrocardiogrammes toutes les heures, comme le voulait le laboratoire. On a tenu mordicus au scope en disant : « Les troubles de la conduction, c'est quelquefois extrêmement fugace. Ce n'est pas en faisant un électrocardiogramme toutes les heures que vous allez les dépister à coup sûr. Si jamais votre patient passe en bloc complet dix minutes comme ça, de temps en temps, et que vous n'avez pas sauté dessus, qu'il sort et qu'il meurt au supermarché en faisant ses courses – comme c'est arrivé à une dame dans le dossier – vous ne pourrez pas dire que vous avez fait tout ce qu'il fallait pour éviter ce genre de chose. »

De ce fait, on a assorti la prescription de ce produit, de beaucoup de précautions. Le laboratoire n'était pas très d'accord. Cependant, ils ont été obligés de se plier à ce qu'on leur demandait. On a à peu près gagné tout ce que l'on voulait.

Vous avez dû tous recevoir une lettre. Je l'ai reçue cette lettre. Le laboratoire nous a tous envoyé une lettre pour expliquer quelles étaient les nouvelles modalités de surveillance et de mise en route du traitement.

On avait un arbitrage en pneumologie fluticasone / formoterol. On était d'accord avec les espagnols pour dire que la bioéquivalence en termes de pharmacocinétique n'avait pas été démontrée. Les autres pays nous disaient : « De toute façon ce n'est pas dans le sang que ça se passe. C'est dans les bronches ». Vous avez des études d'équivalence pharmacodynamiques qui sont à peu près correctes. Sauf que nous, on considérait que l'équivalence pharmacodynamique n'avait pas été démontrée, notamment dans une indication en *step up* (c'est-à-dire quand les traitements précédents ne marchent pas, vous pouvez passer à la combinaison à cette dose-là). On trouvait que c'était loin d'être démontré. On s'est retrouvés minoritaires avec six autres pays. Tant pis, ce médicament sera accepté. Ce n'est pas un drame. Ce n'est pas très grave. Néanmoins, on trouvait que faute de besoin, ce n'était pas la peine de se jeter sur un truc pour lequel l'évidence n'était pas forcément démontrée de façon énorme.

On a eu deux arbitrages en gynécologie. On a eu Yaz qui était la finalisation d'une opinion pour laquelle on était négatifs. On a été suivis par la majorité du CHMP. Ce médicament contient de la drospirénone ; ils voulaient, sur la base d'études montrant qu'il avait un effet sur l'acné, qu'on lui redonne une indication qui était non seulement la contraception, mais qui est également le traitement de l'acné chez les femmes qui veulent une contraception. On s'est battus en disant : « Ce n'est pas une indication. Ça ne définit pas quelque chose qui aide le praticien. » Le jour où la dame a toujours besoin de traiter son acné et qu'elle ne veut plus de contraception, qu'est-ce qu'elle devient ? Le jour où elle n'a plus d'acné et qu'elle décide de passer à autre chose, que fait-on ? Est-ce que l'on arrête ? Est-ce que l'on recommence dès que l'acné réapparaît ? C'est n'importe quoi. On a obtenu gain de cause sur cette histoire.

D'autre part, on en avait une autre qui était basée sur la même association de molécules. Cependant, c'était complètement autre chose. C'était une espèce de pilule qui était utilisée sur des périodes de trois mois, où la patiente décide elle-même de régler la longueur de son cycle. C'est-à-dire que si elle ne veut pas saigner pendant trois mois, elle prend sa pilule pendant trois mois d'affilée. Au bout de trois mois d'affilée, elle arrête. Elle a un saignement de privation. Elle peut, comme ça, arranger, décider de la date de ses règles. Elle peut, une fois, dans la période de trois mois, décider, à condition d'avoir pris au moins 28 jours de son traitement (pendant un cycle), d'arrêter et de choisir la date de ses règles comme elle veut, au milieu. L'efficacité contraceptive a été mal démontrée aux Etats-Unis, de façon plus satisfaisante en Europe. On considère que la façon de régler les saignements intercurrents n'était pas forcément extrêmement rassurante. Il y en avait que l'on n'arrivait pas très bien à maîtriser, à prévenir. C'était tout de même un effet indésirable du médicament. On n'était pas d'accord parce que l'on considérait que l'espèce de dispositif médical usine à gaz qui permettait de s'assurer que la patiente avait bien pris pour toute la longueur d'un cycle avant de décider d'arrêter (qu'elle n'allait pas arrêter tous les quatre matins et que lorsqu'elle était partie pour commencer son truc et le continuer bien), n'avait jamais été testé dans les essais cliniques. On n'était pas certains que ce truc difficile garantissait une bonne efficacité contraceptive. Cependant, on était à peu près les seuls, avec les allemands, à être négatifs. Par conséquent, ce médicament sera sur le marché.

**M. BERGMANN** : Un petit commentaire : c'est drôle cette espèce de fierté gauloise à toujours être les seuls contre. Il faudra que l'on arrête, un jour, à vouloir toujours être contre parce que l'on est français. On a l'air ridicules. Tout le monde, toutes les françaises qui prennent Diane le prennent pour l'acné et la contraception. Il y en aura qui diront : « Non, il ne faut pas faire ça. ». Toutes les françaises enchainent une plaquette derrière une plaquette lorsqu'elles ne veulent pas avoir leurs règles. Cette espèce de fierté gauloise est tellement anachronique, tellement dépassée.

**M. DEMOLIS** : A qui parlez-vous exactement là ? C'est qui la fierté gauloise ? Dans les groupes de travail, ce n'est jamais un argument qui est soulevé.

**M. BERGMANN** : Tout le monde était d'accord sauf la France. On a perdu ! C'est une espèce de plaisir à vouloir démontrer que l'on est plus intelligents que les autres, alors que l'on se bat sur des vieux machins. Je trouve ça presque ridicule vis-à-vis des instances européennes.

**M. DEMOLIS** : Je ne suis pas sûr qu'il soit nécessaire que je réponde.

**M. BERGMANN** : Non.

**M. VITTECOQ** : On ne va peut-être pas faire un débat.

**M. LIARD** : Ce que j'aimerais que l'on fasse, c'est la même chose sur Triafemi. Une pilule comme ça a son indication contraceptive chez la femme ayant une acné légère à modérée. On l'a accepté ici. Je ne comprends pas très bien.

**M. DEMOLIS** : Ce ne sont peut-être pas les mêmes gens qui ont vu le dossier. C'est possible.

**M. LIARD** : C'est peut-être ça. Je veux dire que ce serait bien que l'on ait une certaine cohérence tout de même, que l'on acceptait ici une indication, tout d'un coup en plus, pour les mêmes raisons.

**Mme KUTTENN** : Je croyais que M. BERGMANN plaisantait. Il n'a pas l'air de plaisanter du tout. Je pense que les français ont le droit d'être intelligents. Je pense qu'ils ont le droit de prendre position. La mode dans les pilules en ce moment, c'est de se présenter comme anti-androgènes, alors qu'elles ne le sont pas. Comme diurétique, ce n'est tout de même pas ça qu'on leur demandait. De ce fait, je pense que c'est important de dénoncer les effets secondaires et leurs incohérences.

**M. VITTECOQ** : M. DEMOLIS, merci beaucoup.

▪ **ATU : Brentuximab vedotin (SGN-35) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**Evaluateur de l'ANSM** : Une nouvelle demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour une nouvelle thérapie ciblée, le brentuximab vedotin des laboratoires Takeda.

C'est une molécule qui a été développée dans le lymphome de Hodgkin CD30+, réfractaire ou récidivant, après échec d'une greffe autologue, ou après échec d'au moins deux lignes de la polychimiothérapie chez les patients qui n'étaient pas candidats à la greffe.

La deuxième pathologie où le produit a été développé est dans le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique, toujours CD30+, réfractaire ou récidivant, après échec d'une ligne de polychimiothérapie.

Le brentuximab est une molécule. C'est un anticorps monoclonal, un anti CD30, qui est couplé à quatre molécules d'anticancéreux, qui va se fixer sur les cellules et qui va créer une apoptose.

Ce produit a été enregistré aux Etats-Unis au mois d'août 2011 (très récemment), dans la même indication que celle qui est revendiquée par le laboratoire pour cette ATU de cohorte. En Europe, une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est en cours d'évaluation où la France est destinataire.

A l'appui de ce dossier de demande d'ATU de cohorte, mais de la même façon pour l'AMM centralisée ou l'AMM aux Etats-Unis, deux études ont été menées, qui sont toutes les deux des études de phase II multicentriques internationales, menées en ouvert et avec un bras : l'une dans le Hodgkin CD30+, l'autre dans le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique.

Cette première étude, la 003 dans le Hodgkin, a regroupé des patients qui avaient reçu plus de deux lignes de chimiothérapie et chose importante, qui étaient tous des patients qui avaient bénéficié d'une greffe autologue de cellules souches. Le tout est sur un schéma thérapeutique qui est bien défini aujourd'hui, avec une injection toutes les trois semaines (jusqu'à seize cycles pendant cette étude).

Les patients qui sont rentrés dans cette étude : il y avait 102 patients. L'âge médian est de 31 ans. Cette pathologie est celle de l'adulte-jeune. Tous les patients avaient reçu, en médiane, trois lignes et demi de chimiothérapie pouvant aller, pour certains patients, jusqu'à treize lignes de chimiothérapie. Ce sont des patients très lourdement prétraités. Près du trois quart des patients avaient été réfractaires à la première ligne de chimiothérapie et un peu moins de la moitié étaient réfractaires à la dernière ligne de chimiothérapie.

En termes d'efficacité, a été évalué le critère principal qui était le taux de réponse, avec un taux de réponse global de 75 %, évalué par un comité indépendant, et avec 34 % de rémission complète, ce qui est un chiffre brut puisque l'on n'a aucune donnée comparative. La comparaison a été faite, par le laboratoire, par rapport aux résultats obtenus dans la littérature qui, pour ce type de patients lourdement prétraités et après une greffe autologue, est de 15 %. Là, on a 34 % versus 15 % qui est un résultat, en termes d'efficacité, extrêmement encourageant.

Sur les critères secondaires et notamment la survie sans progression, vous voyez que la *Progression Free Survival* (PFS) a été de cinq mois et demi. Là encore, c'est un chiffre brut sans comparaison. Le laboratoire a mené une analyse en sous-groupe sur les patients qui avaient reçu une chimiothérapie après la greffe de moelle et avant le brentuximab. Parmi cette sous-population qui représente 57 patients, on a observé une augmentation de la PFS, après SGN-35 (après brentuximab), de 90 % par rapport à la survie sans progression, après la chimiothérapie précédente. Là encore, c'est un bénéfice clinique important.

L'étude 004 dans le lymphome anaplasique systémique à grandes cellules chez des patients qui avaient reçu plus d'une ligne de chimiothérapie était menée chez 55 patients, toujours selon le même schéma thérapeutique. C'était avec des patients qui là, sont plus âgés. L'âge médian était de 52 ans. Il y a un nombre de lignes de chimiothérapie moins élevé. Il y avait, en moyenne, deux lignes de chimiothérapie, sachant que le traitement de ces lymphomes anaplasiques est tout de même beaucoup moins bien codifié. Des patients initialement réfractaires, il y en avait 62 % après la première ligne de chimio. 50 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne.

En termes de résultats de cette étude, toujours sur 55 patients (ce qui est un petit effectif, mais il faut dire aussi que c'est une pathologie qui est beaucoup plus rare, puisque l'on a environ 200, 250 nouveaux cas par an), pour cette étude, le taux de réponse complète et partielle était de 86 %. Ce sont des résultats assez impressionnants. Là encore, cette rémission complète de 59 % est à comparer par rapport à une revue de la littérature qui était faite sur tous les lymphomes T non hodgkinien et qui montraient un taux de réponse de 17 % (17 % versus 59 %) ; ce qui est, cliniquement, assez impressionnant.

En termes de survie sans progression qui là, dans l'étude, était de 14 mois, montre que sous SGN-35, il y a une augmentation de 58 % par rapport à la survie sans progression après la dernière ligne de chimiothérapie reçue par le patient.

Par conséquent, ce produit nécessite, en termes de tolérance, pas mal d'effets indésirables attendus notamment :

- des neuropathies périphériques ; plus de la moitié des patients en sont atteints et nécessitent très souvent des adaptations de la posologie ;
- une myélosuppression avec des neutropénies qui peuvent être de grade 3 à 4 chez 20 % des patients ; là aussi elle nécessite une adaptation de la posologie ;
- des infections multiples et variées chez plus de la moitié des patients, dont environ 10 % sont des infections graves ;
- trois cas de LeucoEncéphalite Multifocale Progressive (LEMP) ont été décrits, dont un cas mortel ; et

- un cas de Stevens-Johnson est aussi rapporté au cours des essais cliniques.

Il est à noter qu'au cours d'un essai clinique qui a été mené, brentuximab associé à une chimiothérapie dans laquelle il avait de la bléomycine a été arrêté du fait d'une toxicité pulmonaire accrue, avec des cas graves nécessitant une assistance ventilatoire sérieuse. Ces toxicités pulmonaires ont entraîné une demande, par le laboratoire, de contre-indiquer l'association avec la bléomycine, sachant qu'aujourd'hui, le traitement doit être mené en monothérapie, mais pour éviter les essais intempestifs ultérieurs.

Aujourd'hui, la surveillance proposée pour le traitement de ces patients est :

- une surveillance de la numération en formule sanguine des plaquettes avant chaque perfusion (toutes les trois semaines),
- une surveillance neurologique pour les neuropathies périphériques,
- une surveillance pendant la perfusion, pour les accidents pendant la perfusion,
- une surveillance de la glycémie, notamment si le patient est diabétique, et
- une information des patients et de leur entourage des signes annonciateurs éventuels d'une LEMP.

En termes d'efficacité, la surveillance dans le cadre de cette ATU pourra être la masse tumorale dans l'*International Normalized Ratio* (INR), pour évaluer l'efficacité du produit.

En France, le produit est déjà mis à disposition depuis mars 2011, avec une interruption pendant plusieurs mois, du fait d'une rupture de fabrication par le laboratoire. Un produit a été remis à disposition en septembre 2011, cette fois avec un protocole qui encadrait les traitements, à peu près à la même époque où le produit a été commercialisé aux Etats-Unis, dont l'AMM date du mois d'août.

On a un premier rapport de synthèse sur les trois premiers mois d'utilisation (le dernier trimestre 2011) qui portait sur 19 patients (ce qui est encore un peu court), avec un âge moyen de 39 ans et 74 % de lymphome de Hodgkin (ce qui est parfaitement attendu).

Il y a eu peu d'effets indésirables sur cette première période. Encore une fois, il y a très peu de patients. En effet, il y a eu sept effets indésirables notifiés : deux neutropénies, des arthralgies parfois sévères et des neuropathies sensitives de grade 1 pour deux patients et de grade 2 pour deux patients, qui ont été résolues à la diminution du traitement.

L'indication qui est proposée est celle qui est demandée à une modification près. En effet, le médicament peut être utilisé dans le traitement du lymphome de Hodgkin CD30+ confirmé histologiquement chez des patients qui ont reçu au moins deux lignes de chimiothérapie, après échec d'une greffe autologue de cellules souches, ou en cas de contre-indication à cette greffe.

L'hypothèse est de savoir quelle est la discussion, à l'Europe, pour l'indication de ce produit ? Est-ce que l'on demande que les patients aient bénéficié d'une greffe ou non ? Est-ce que c'est « et après échec » ou bien « ou après échec » comme le demande le laboratoire ?

Je vous propose « et après échec », sachant que si toutefois, quelques patients nécessitant une administration de ce produit sans avoir eu de greffe de cellules souches peuvent bénéficier du traitement, dans le cadre d'une ATU nominative, après une évaluation plus précise du produit.

Sinon, dans le lymphome anaplasique, on vous propose l'indication telle que demandée par le laboratoire : le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique CD30+, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, sachant que le traitement doit être aujourd'hui utilisé en monothérapie. Il n'y a aucun essai en association.

Les conditions de cette ATU, comme d'habitude, seraient :

- une réserve hospitalière,
- une réserve aux médecins hématologues ou compétents en maladie du sang,
- un rapport de synthèse tous les trois mois, et
- un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de référence qui est déjà le CRPV de Rennes.

**M. VITTECOQ** : Dans l'AMM américaine le « et / ou » y est ou pas ?

**Evaluateur de l'ANSM** : C'est le « ou ».

**M. VITTECOQ** : C'est le « ou » ?

**Evaluateur de l'ANSM** : Aux Etats-Unis, c'est le « ou ». En Europe, il va y avoir, à la fin du mois, une discussion au *Scientific Analysis Group* (SAG) pour savoir si l'on garde « et » ou si l'indication approuvée sera « ou ».

On peut être un peu plus restrictif dans le cas d'une cohorte en demandant « et », sachant que l'on peut être ouvert pour le « ou », après évaluation au cas par cas en nominatif.

**M. VITTECOQ** : Je suis sûr que l'on a besoin d'un bon élément, en tout cas pour ça, sauf sur le « et » et le « ou ». Cependant, c'est clairement un produit qui a l'AMM aux Etats-Unis et qui est d'un intérêt évident pour les patients qui sont dans cette situation.

En ce qui concerne le risque infectieux, à mon avis, il est lié en grande partie à la nature des patients déjà concernés.

**Evaluateur de l'ANSM** : Ils sont très lourdement prétraités.

**M. VITTECOQ** : Les LEMP chez des patients, on m'a dit : « Hodgkin avec X rechute ». Avec l'imputabilité du produit, il n'est pas impossible qu'il joue un rôle.

Sur le « et » et le « ou », je ne sais pas trop ce qu'il faut dire.

**Evaluateur de l'ANSM** : L'idée est plutôt de dire « et » dans le cadre de l'ATU de cohorte. Evitons d'avoir un « ou », dans l'ATU de cohorte, qui se terminera par un « et » dans l'AMM.

**M. VITTECOQ** : Est-ce que vous êtes d'accord avec cette proposition ? Est-ce qu'il y a des gens qui sont contre ? Est-ce qu'il y a des gens qui s'abstiennent ?

Merci beaucoup.

Je vous propose que l'on accélère le mouvement si l'on veut profiter du directeur général.

Résultat : *Avis favorable*

#### ▪ **Médicaments de prescription médicale facultative**

**M. LIARD** : Il y a des choses bien modestes.

Cacit vitamine D3, c'est simplement une mise à jour de notice à la suite de la validation du test de lisibilité.

Nous proposons un avis favorable.

Le deuxième point est l'eau oxygénée à 10 volumes du laboratoire Cooper. Il demande à passer devant le comptoir. C'est une demande de libre-accès. A cette occasion, on a revu un certain nombre de choses. Nous vous proposons une mesure d'instruction pour les raisons qui sont exposées. C'est-à-dire qu'il est noté dans le RCP que la solution doit être utilisée immédiatement après ouverture du conditionnement. On demande quelques précisions là-dessus, sur la durée de la libération de l'eau oxygénée active et notamment, s'ils peuvent adapter le conditionnement (mettre de petits conditionnements) pour ne pas laisser un flacon ouvert trop longtemps.

Le troisième point est que c'est un antiseptique qui doit maintenant répondre aux demandes de l'arrêté du 24 septembre 2010, en demandant de réaliser des essais *in vitro* pour faire valoir cette règle-là.

De ce fait, nous proposons une mesure d'instruction pour ces raisons-là.

C'est surtout pour ça, mais il ne fallait pas qu'ils bougent. C'est-à-dire, il est vrai que l'on nous demande notre avis. Il y a une actualisation des données. On se penche sur les données telles qu'elles sont. Nous demandons également à nettoyer ces choses-là.

**M. VITTECOQ** : Les règlements sont faits pour être appliqués.

**M. LIARD** : Météospasmyl, là, c'est une variation de type 2 pour cette spécialité qui concerne l'actualisation de la documentation chimique, pharmaceutique, clinique... sur l'ensemble du dossier, car la firme pharmaceutique voudrait passer à l'Europe, par reconnaissance mutuelle avec la France comme pays rapporteur.

A cette occasion, ils ont soumis un essai thérapeutique intéressant qui est conclusif, montrant une efficacité versus placebo, selon une méthodologie très acceptable et des critères conformes aux données actuelles de la science.

Simplement, on demande, pour étoffer ce dossier, une seconde étude qui puisse confirmer cette première étude-là, et un certain nombre de choses concernant la sécurité d'emploi que vous avez détaillée page 159 de notre document (les interactions médicamenteuses, la grossesse, la partie préclinique et la partie pharmacocinétique...). C'est une actualisation de tous ces chapitres-là pour pouvoir monter un dossier correct, afin de le soutenir au niveau européen.

Par conséquent, nous vous proposons pour cela une mesure d'instruction.

**M. BERGMANN** : Ça veut dire quoi pratiquement ? Dans le monde des antispasmodiques où les données étaient très mauvaises, il y en a deux qui ont fait des études. Je crois qu'il y a une étude avec le phloroglucinol et celle qui a été faite, là, avec le Météospasmil. Il n'y en avait jamais eu avec le Debridat, le Duspatalin, le Dicetel. Ça veut dire qu'ils ne peuvent pas déposer de dossiers européens de reconnaissance mutuelle sans avoir fait une deuxième étude ? Je les vois mal en faire une deuxième.

**M. LIARD** : On est dans le cadre d'un avis, puisque c'est la France qui va soutenir ce dossier-là. On propose à la firme, on dit qu'avec deux essais ce serait beaucoup plus solide. Si toutefois ils ne le font pas et qu'il y a une actualisation de toutes les autres rubriques, on reverra ce dossier-là. On en tiendra compte. On le proposera tel qu'il sera.

Cette étude est intéressante. Elle est unique. La règle non écrite jusqu'ici était de dire que l'on souhaitait plutôt deux études pour étoffer un dossier, pour donner une AMM. Ça nous semblerait être une recommandation intéressante. On comprendrait que la firme se contente de cet élément sur une seule étude bien faite. Cependant, ce sera jugé comme ça.

**M. DE KORWIN** : Je pense, M. LIARD, que ce serait intéressant d'avoir l'avis du groupe nutrition et hépatogastrologie, d'autant plus que l'on est chargé de réévaluer les bénéfices / risques de beaucoup d'antispasmodiques et que Météospasmil est un produit qui se place bien et qui est intéressant. Cependant, je pense que là, il y a des avis gastro-entérologiques à recueillir.

**M. LIARD** : Je suis tout à fait d'accord avec cet avis-là. Bien entendu, je ne sais pas très bien quelles sont les subtilités administratives qui ont conduit à étudier ce dossier-là. Je suis tout à fait d'accord pour demander l'avis du groupe gastro-entérologie.

**Evaluateur de l'ANSM** : On demande l'avis du groupe gastro-entérologie maintenant ou on attend la réponse ?

**M. LIARD** : Non. Parallèlement, ce dossier, ils peuvent le donner rapidement. Je ne pense pas que ça nécessite de suspendre l'avis de la mesure d'instruction. On peut demander cet avis, également à titre consultatif. On reverra ce dossier au retour, ensemble.

**M. VITTECOQ** : Je pense que l'intérêt du groupe gastro-entérologie est entre autres sur la question : faut-il une deuxième étude oui ou non ? C'est peut-être là ou ça peut être sur le reste.

**M. DE KORWIN** : Une seule question : est-ce qu'un sursis à statuer, dans l'attente de l'avis du groupe gastro-entérologie, pour savoir s'il y a une deuxième étude serait peut-être intéressant à demander ? Je ne sais pas si c'est réglementaire.

**Evaluateur de l'ANSM** : C'est mieux de poser toutes les questions en une seule fois à la firme. De ce fait, si l'avis du groupe de travail gastro-entérologie peut être rendu rapidement, c'est peut-être mieux de le saisir tout de suite et d'émettre un sursis à statuer.

**M. DE KORWIN** : On se réunit cet après-midi. On peut en parler, saisir des experts et dans les semaines qui viennent, vous donner un résultat. Ça va être rapide.

**M. GARDETTE** : Ça me semble une très bonne chose de faire comme ça.

Juste un point sur les deux études : en particulier, la *Food and Drugs Administration* (FDA) préfère avoir deux études positives de *design* assez comparables, plutôt qu'une seule grande étude avec un grand nombre de patients, sachant que le fait de doubler les réalisations d'études permet d'avoir une meilleure certitude quant à la constance de l'effet.

**M. LIARD** : Un dernier point très rapide sur Vicks vaporub : ce sont des modifications qui font suite aux recommandations du *Pharmaceutic Working Party* de juillet 2010, concernant le risque de surdosage des spécialités qui comportent du camphre. C'est une actualisation de ces éléments-là.

Nous vous proposons un avis favorable aux demandes de modifications.

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

**M. DOUCET** : Pour les deux heures qui nous restent, Aminosol 20 : c'est une demande nationale en usage médical bien établi sur des acides aminés essentiels, non essentiels et semi-essentiels, destinés à une nutrition parentérale, par voie centrale. C'est un dossier qui était déjà passé devant le groupe Diabétologie, Endocrinologie, Urologie et Gynécologie (DEUG), en 2010, et pour lequel on avait des questions qui se résument, pour être très succinct, sur deux plans : d'abord, le problème de l'usage médical bien établi, sur lequel on voulait avoir un certain nombre de confirmations, sachant que ce sont des solutés et qu'il est toujours difficile de dire : « On va évaluer un soluté contre un placebo ». On ne peut pas. De ce fait, il fallait plutôt comparer par rapport aux préparations qui existaient déjà. D'autre part, c'est un produit qui est destiné à être utilisé, non seulement chez l'adulte, mais chez l'enfant à partir de deux ans.

Globalement, on a eu des réponses aux questions, non pas par des études robustes, mais surtout par le fait qu'il y ait des *guidelines*, au niveau pédiatrique, auxquels le groupe s'est référé sur les compositions en aminoacides, les posologies, les débits...

Par conséquent, on a estimé que le laboratoire avait répondu aux questions qui avaient été posées en 2010, tant en ce qui concernait les concentrations respectives des acides aminés, que l'utilisation chez l'enfant à partir de deux ans. J'ajoute que nous avons fait appel à des experts externes (un réanimateur et deux pédiatres), notamment pour revoir aussi le RCP qui nécessitait tout de même beaucoup de modifications. Je ne cite pas parce que ça a fait l'objet d'échanges de mails, mais pour nous, sur le plan clinique, nous donnons un accord.

Par ailleurs, j'ai vu qu'il y avait le groupe pharmaceutique qui, lui, était plus réservé. Je ne sais pas s'il y a une mise à jour par rapport à ça. En ce qui concerne le groupe DEUG, l'Aminosol 20, nous avons donné notre accord à la mise sur le marché, à partir de deux ans et chez l'adulte.

**M. BERGMANN** : D'accord. Il y a tout de même quelque chose que je ne comprends pas. En général, les solutés nutrition parentérale étaient vus par le groupe nutrition, gastrologie. Non, M. DE KORWIN ? Je ne sais pas pourquoi celui-là est passé à l'endocrinologie.

**M. DE KORWIN** : On nous oublie, c'est tout.

**M. DOUCET** : Ce n'est pas la première fois. En effet, on a eu un autre produit, il n'y a pas si longtemps que ça. On l'a présenté. Je ne sais pas. Nous, on prend ce que l'on nous donne.

**M. VITTECOQ** : M. GARDETTE va vous donner une explication.

**M. DOUCET** : Il y a aussi, sur le côté métabolique...

**M. GARDETTE** : Le problème des solutés injectables est qu'il y a, finalement, relativement peu de produits. En fonction de la disponibilité des uns et des autres, on les passe à tel ou tel groupe, tout simplement.

**M. VITTECOQ** : C'est ce qui s'appelle de la stratégie.

**M. BERGMANN** : Dans le groupe gastrologie, il y a un ou deux réanimateurs spécialistes des solutés. Par conséquent, ils vont être malheureux si on leur pique leur...

**M. GARDETTE** : On va leur redonner les dossiers.

**M. DOUCET** : Là, en l'occurrence, c'était transversal parce qu'il y a aussi les pédiatres. Le problème était avant tout pédiatrique.

**Evaluateur de l'ANSM** : Dans le dossier qui s'appelle Optidril, c'est une nouvelle demande d'AMM pour une contraception qui réunit deux composants qui sont bien connus pour la contraception : l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel. La particularité de cette nouvelle AMM est que ce sera une présentation sous forme de vingt-et-un comprimés actifs, plus sept comprimés placebo ; ce qui existe déjà sur le marché pour d'autres types d'association œstro-progestative. Ça élargit le panel de contraceptifs disponibles. Maintenant, il est vrai que ça n'a pas été démontré que ça améliorerait l'indice de Pearl et l'efficacité ; de ne pas avoir cette interruption, si l'on peut dire, de prise. Néanmoins, certaines femmes peuvent oublier de recommencer une nouvelle plaquette. Là, le fait de prendre en continu, ça peut, en théorie, améliorer la *compliance* chez certaines femmes. Ça fait partie du panel de contraceptifs disponibles. Nous, on a donné un avis favorable. Je crois qu'au niveau pharmaceutique, il y a un avis défavorable.

Le dossier suivant, c'est encore un groupe de contraceptifs à base de lévonorgestrel. Il s'agit de la mise à jour de l'AMM sur plusieurs rubriques, une mise à jour sans problème spécifique. Ça fait partie de l'avis de tous ces produits contraceptifs de chez Pfizer.

Est-ce qu'il a des commentaires spécifiques ? C'est un avis favorable. Pour nous aussi, on a aligné sur ce qui se fait en pratique maintenant pour les RCP de contraceptifs.



**M. DOUCET** : Je reviens à l'eau pour préparations injectables. Ça tombe bien parce que M. BERGMANN et M. DE KORWIN sont sortis. C'est encore un sujet sur les solutés. Ils ont des conflits d'intérêt avec l'eau.

Ce sont uniquement des mises à jour sur le RCP qui était de l'ordre de dire qu'il ne fallait pas injecter, par exemple en intraveineux direct, de l'eau pour une concentration telle qu'elle était, qu'il fallait les associer et les mélanger, attention en cas d'insuffisances cardiaques... De ce fait, ce sont des choses qui sont tout à fait banales et qui ne nécessitaient pas de grands débats.

**Evaluateur de l'ANSM** : Je pense que vous pouvez continuer parce que c'est l'urologie : Josir, Mecir et Omix, Omixel.

**M. DOUCET** : Je ne les ai pas relus récemment. C'était une adaptation des produits, notamment sur le « en cas de vessie neurologique – je crois – de l'enfant », avec une précision en ce qui concernait l'utilisation chez l'enfant.

**Evaluateur de l'ANSM** : Synarel : on est déjà dans un deuxième tour d'une modification de l'AMM pour ce produit qui est utilisé dans l'endométriose et aussi dans le cadre de procréation médicalement assistée. Pour ce deuxième tour, il n'y a rien de particulier. La firme a acté l'avis du premier tour. Simplement, elle persistait à demander une contre-indication en cas de grossesse et allaitement. Il s'agit plutôt, dans ce cas-là, d'une non-indication. En pratique, on ne met jamais de contre-indication dans ces situations-là. C'est la position du groupe grossesse.

**M. REVEILLAUD** : Je reviens, M. DOUCET, sur tamsulosine, Josir (page 439) : quelle est la justification de l'introduction, dans ce 5.1, propriété pharmacodynamique, de cette notification de la population pédiatrique ? L'AMM du Josir est la prostate. Ce n'est pas du tout la vessie neurologique. Or, au nom de certaines études qui auraient suggéré une efficacité potentielle de tamsulosine chez l'enfant de moins de 18 ans (qui n'est pas efficace, qui n'est pas prouvée), il faudrait rajouter, en 5.1, une étude dont on lit, dans les dernières lignes : « Aucune différence activement significative n'a été trouvée ; aucune réponse n'a été observée ». On a l'impression que c'est une réponse à un usage hors AMM qui figure dans le 5.1.

**M. DOUCET** : C'est un sujet que l'on a abordé – je n'ai pas ressorti mes notes – lors du groupe. C'est presque règlementaire de pouvoir, justement, le mentionner. Il est vrai que le risque est que ça peut inciter à faire de l'utilisation hors AMM. Cependant, je crois que règlementairement, à partir du moment où une étude a été établie (une étude qui donne des résultats quels qu'ils soient), il faut pouvoir les ajuster.

Je suis d'accord avec votre remarque. Néanmoins, je crois que là, on est plus dans le règlementaire.

**M. REVEILLAUD** : Ça suggère qu'il y a beaucoup d'utilisation hors AMM dans ces vessies neurologiques chez l'enfant ?

**M. DOUCET** : Ça, je ne peux pas dire. Je ne pense pas. Je ne pense pas que ça soit très utilisé. C'est une question que l'on s'est posée.

**M. VITTECOQ** : Qu'en dit la pédiatre ?

**M. DETILLEUX** : Pas grand-chose.

**M. ARMENGAUD** : Ça a été demandé d'être étudié dans le cadre des plans d'investigation pédiatrique. De ce fait, ce sont des molécules qui pourraient intéresser l'enfant. Néanmoins, il est vrai que les mécanismes entre vessie neurologique de l'enfant et les problèmes de prostate de l'adulte, franchement, il n'y a pas de rapport physiopathologique très direct.

**M. VITTECOQ** : Là, on est sur du national. C'est une procédure nationale.

On peut peut-être revoir la question, la remettre à une prochaine commission pour être sûr que c'est bien clair entre vous tous.

**M. DOUCET** : Je suis d'accord avec votre remarque. C'est ce que l'on s'était posé. On s'était dit : « Est-ce qu'il est nécessaire de donner une information sur du... »

**Evaluateur de l'ANSM** : Juste pour vous préciser : c'est issu d'un article 46 – ce n'est pas moi qui ai traité le dossier pédiatrique. De ce fait, c'est une revue européenne de toutes les données qui aboutit, normalement, à des libellés que l'on implémente dans toute l'Europe. Si vous avez regardé également la rubrique 4.2, il y a un texte qui a été rajouté qui dit bien : « L'efficacité et la sécurité d'emploi de la tamsulosine ne sont pas établies chez les enfants de moins de 18 ans ». Par la suite, il y a un renvoi en 5.1. Par conséquent, on n'encourage pas l'usage pédiatrique.

**M. VITTECOQ** : C'est compliqué. Il est vrai que c'est compliqué. En effet, on sort de tout un débat sur le hors AMM. C'est vrai que ça nous met dans une situation... Je pense que c'est peut-être mieux de prendre

le temps d'une commission pour y réfléchir. Si, après tout, il faut le marquer, on le marquera. Il faudrait que l'on en fasse un cas d'école, de la réflexion, en tout cas au niveau national.

**M. DETILLEUX** : Je trouve que c'est très intéressant. Ce n'est pas un détail ça. Même s'il n'y avait pas d'obligation réglementaire, on semble suggérer qu'il y en aurait une. C'est très intéressant. Surtout s'agissant de pédiatrie, les études de médicament sont rares, même si l'hypothèse de départ était, me semble-t-il, fragile. Je ne suis pas spécialiste. Néanmoins, ça me paraît éloigné.

Il est très intéressant de mentionner qu'elles sont très accessibles. C'est-à-dire, dans le RCP, l'existence de ces études, même si ça s'éloignait de l'indication principale, après tout, ce n'était pas totalement illogique d'essayer de faire quelque chose pour ces enfants. Ces études sont récentes. Elles sont de bonne qualité. Elles ont porté sur un effectif important. Il est totalement légitime de les mentionner, compte tenu du fait que ce n'est pas critiquable. Les pédiatres, les médecins d'enfants sont toujours à la recherche d'idées pour combler des vides thérapeutiques, des absences thérapeutiques. Je plaide tout à fait en faveur de la mention de ce type d'études, même si elles paraissent éloignées du RCP actuel, dans le RCP rénové. Je suis tout à fait en faveur.

**M. GARDETTE** : Mais en donnant clairement les résultats obtenus à ce moment-là.

**M. ARMENGAUD** : Je suis, bien entendu, d'accord. En effet, souvent, dans les plans d'investigation pédiatrique, on essaye de pousser les firmes à développer des études chez l'enfant, même lorsque l'indication n'est pas immédiatement recevable. En même temps, il ne faudrait pas que ces études bien faites qui donnent des réponses plutôt négatives soient une espèce de « non mais quand même ». C'est ça le problème. De ce fait, dans le RCP, il faut être, à mon avis, plus directif. C'est là où, face à des résultats négatifs, on devrait dire : « Il n'y a pas d'indication ».

**M. GARDETTE** : C'est pour ça qu'il faut revoir le libellé du 5.1, en partant de la non-indication chez l'enfant, en le mettant en tête de paragraphe et en donnant, derrière, les résultats de l'étude.

**M. ARMENGAUD** : En effet, on sait bien qu'il y a des mésusages et des glissements autour des vessies (non pas les vessies neurologiques, mais autour de l'énurésie, des choses comme ça). Il doit y avoir après des...

**M. DOUCET** : On s'est posé la question, même sur le volume du chapitre de l'information, pour en aboutir à la fin. C'est-à-dire qu'il faut lire déjà la dernière ligne en disant : « Aucune réponse n'a été observée ». A priori, comme vous le remarquez, c'est un texte qui émane de l'Europe, sur lequel on n'avait peu de latitude d'adaptation.

**M. VITTECOQ** : On le remet à la prochaine commission. OK. Ça marche.

#### ▪ Médicaments de cardiologie / thrombose

**M. THERY** : Ça commence page 498. L'Alpress 2,5 : c'est uniquement la notice. Il est précisé que c'est refusé pour les enfants de plus de douze ans (ce qu'avait demandé le laboratoire) parce qu'il n'y a pas d'essai. Il y a le renforcement de la mise en garde pour hypotension orthostatique. Là, il n'y a pas de problèmes particuliers.

Page 514, c'est le Lodales. C'est plus intéressant. C'est la simvastatine. C'est l'harmonisation des RCP avec le Zocor et le Lodales. En 4.8, il y a ajout de pertes de mémoire et insomnie, très rares. Ce qu'il y a d'intéressant, c'est qu'il y a le rapport de l'étude *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH). L'étude SEARCH, vous savez qu'à plusieurs reprises, il y a eu de très fortes doses de statine utilisées en particulier pour essayer de voir s'il y avait une régression des plaques (à plusieurs reprises, il y a eu des très fortes doses de statine). Là, il y a eu 20 mg de simvastatine contre 80 mg chez 12 000 patients en postinfarctus. Or, les résultats : il n'y a aucune différence entre 20 et 80 mg pour les événements vasculaires majeurs.

En revanche, la fréquence de myopathie passe de 0,2 à 1 %. C'est intéressant parce que c'est une des premières fois qu'est mise en 5.1 une étude qui montre que c'est mauvais. On aurait fait ça avec l'étude *Fenofibrate Intervention and Endpoint Lowering in Diabetes* (FIELD) dans les fibrates, ça aurait tout de même été plus intéressant.

Ça entraîne comme modifications :

- en 4.2, qu'il faut ne donner 80 mg que lorsque l'objectif n'est pas atteint avec une posologie plus faible ;
- en 4.4, il y a un rappel de l'augmentation des myopathies avec 80 mg ;

- il y a des informations chez l'enfant pubère et l'augmentation de risques de myopathie si l'on associe, chez les chinois, simvastatine et acide nicotinique. C'est noté en 4.4 et en 4.5. C'est une constatation que les chinois supportent mal cette association, à la suite d'une étude qu'ils avaient faite.

Il reste le Physiotens, page 544. C'est la moxonidine. C'est très voisin du Catapressan de la clonidine. C'est un antihypertenseur d'action centrale. En septembre 2010, le RCP avait été revu. Il restait le problème des contre-indications. Il y avait cinq contre-indications :

- antécédents d'œdème angioneurotique ;
- maladie de Parkinson ;
- épilepsie ;
- glaucome, et
- état dépressif grave.

Or, la firme demandait la suppression de la totalité de ces contre-indications. Une réévaluation à l'échelle de l'Europe et le rapporteur a conclu qu'effectivement, il n'y a pas lieu de maintenir ces contre-indications qui ont sauté complètement.

Pour ce qui est des états dépressifs graves, la contre-indication a également été supprimée. Cependant, il est écrit en 4.4 que ce n'est pas recommandé en cas de dépression. C'était modifié selon les recommandations européennes. Comme d'autres, d'après moi, le Catapressan qui est extrêmement voisin, a toujours comme contre-indication la dépression. Cependant, la firme ne s'est pas manifestée.

Page 564 : l'Urapidil. L'Urapidil existe depuis 25 ans, sous le nom d'Eupressyl. C'est un antihypertenseur majeur d'action rapide qui est utilisé surtout dans les dissections aortiques de type III, dans les poussées hypertensives entraînant un œdème pulmonaire. Ça bloque les récepteurs alpha 1 postsynaptiques. C'est également utilisé en anesthésie pour les hypotensions contrôlées. Ça existe déjà en ampoule à 25 pour 5 ml, 100 pour 20 ml. Ils demandent la forme intermédiaire : 50 pour 10 ml qui existe déjà pour l'Eupressyl. A notre avis, il n'y a aucun problème.

On se posait la question de savoir pourquoi ce n'était pas un générique et que c'était qualifié de...

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

**M. THERY** : AMM hybride ? C'était par curiosité, simplement.

**Evaluateur de l'ANSM** : Le dosage auquel il se rapporte est un dosage plus faible. Ils ne sont pas génériques du dosage équivalent. C'est pour ça que l'on appelle ça une AMM hybride plutôt qu'une AMM générique. Sinon, le dossier, c'est juste réglementaire.

**Evaluateur de l'ANSM** : J'ai un dossier qui s'est glissé dans la cardiologie, mais je ne sais pas pourquoi.

C'est Bromo-Kin et Parlodel. Il s'agit de réintroduire dans le RCP des informations en rubrique 4.8 qui avaient été enlevées au cours d'une notification, il y a quelques années. On n'a pas trouvé pourquoi. En tout cas, il fallait les rajouter. C'est un produit qui est utilisé dans l'inhibition de la lactation. C'est surtout par rapport aux problèmes d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. Ce dossier-là est passé en Commission nationale de pharmacovigilance, il y a quelque temps. De ce fait, ça a déclenché une revue du bénéfice / risque.

Là, on a écrit le courrier aux firmes. Il y a plusieurs produits qui existent dans l'inhibition de la lactation. Il y a peut-être moyen de revoir la position de celui-ci par rapport aux autres, voire, pourquoi pas, de leur retirer cette indication. Il faut que l'on se repenche sur le bénéfice / risque comparé des différents produits dans l'inhibition de la lactation, par rapport à ce risque rare, mais grave, cardiovasculaire.

**M. VITTECOQ** : Entre-temps, on a recorrige le RCP.

**Evaluateur de l'ANSM** : On corrige tout de même parce que c'est important d'avoir l'information pour les praticiens. Par contre, par derrière, on aura une revue du bénéfice / risque.

**M. VITTECOQ** : Comme c'est un risque cardiovasculaire, c'était bien que ce soit dans le groupe cardiologie, finalement.

**Evaluateur de l'ANSM** : Oui. Ce n'est pas si incongru que ça.

**M. VITTECOQ** : Merci beaucoup. Par conséquent, on conserve. C'est approuvé.

## ▪ Médicaments d'oncologie et hématologie

**Evaluateur de l'ANSM** : On ne va pas vous parler de l'oncologie, mais simplement d'Octagam. En tout cas, une *IntraVenous ImmunoGlobulin* (IVIG). Je vais laisser la parole à Camille.

**Evaluateur de l'ANSM** : Les laboratoires Octapharma ont déposé une demande d'extension d'indication pour leur spécialité Octagam 50 mg/ml. Les deux indications revendiquées sont la neuropathie motrice multifocale et les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques.

Actuellement, le *guideline* des immunoglobulines intraveineuses demande, pour ce type d'indication, une revue des données existantes issues de la littérature et des données confirmatoires avec l'immunoglobuline concernée. A cet effet, les laboratoires Octapharma ont fourni une revue de la littérature et deux études rétrospectives pour ces deux indications avec l'utilisation d'Octagam.

Pour ce qui concerne la première indication, la neuropathie motrice multifocale : la taille de la population évaluable en termes d'efficacité est trop faible. En effet, il n'y a que sept patients qui peuvent être évalués en termes d'efficacité. Une période de *wash-out* n'a pas été considérée pour l'ensemble des patients qui étaient prétraités par une immunoglobuline intraveineuse. La réponse au traitement n'a pas été évaluée à un point fixe. La durée de traitement et de suivi des patients n'est pas suffisante. Certains patients sont exposés moins de trois mois.

Enfin, l'analyse proposée du critère primaire d'efficacité, le score *Muscular Research Council* (MRC), n'est pas acceptable.

Par ailleurs, l'ensemble de ces points vont à l'encontre des recommandations faites par le CHMP.

Pour ce qui concerne la sécurité, il n'a pas été identifié d'événements nouveaux particuliers. Ainsi, considérant l'ensemble de ces éléments, le rapport bénéfice / risque d'Octagam dans cette indication n'apparaît pas favorable.

On propose un projet de rejet.

Pour ce qui concerne l'autre indication revendiquée, la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, une période de *wash-out* n'a, de même, pas été considérée pour l'ensemble des patients qui étaient prétraités par une immunoglobuline intraveineuse. De ce fait, on demande au laboratoire de considérer une période de *wash-out* virtuelle. En effet, les patients ont été suivis sur une durée suffisamment longue pour considérer cette période-là. L'analyse proposée du critère primaire d'efficacité doit être revue car, en effet, elle se base sur la mesure du score *Overall Neuropathy Limitations Scale* (ONLS). Dans ce cadre, les sujets stables doivent être comptabilisés comme des patients non répondants ; ce qui n'est pas le cas actuellement. De plus, le choix de ne pas évaluer la réponse au traitement à un point fixe, mais entre le troisième et le sixième mois de traitement et de ne retenir que le score maximum (ONLS) obtenu sur cette période devra être justifié par le laboratoire. Par ailleurs, un certain nombre d'incohérences dans les tableaux des résultats ont été soulevées et devront être clarifiées par le laboratoire.

Pour ce qui concerne la sécurité, il n'a pas été identifié de nouveaux événements particuliers. Ainsi, considérant l'ensemble de ces éléments, nous proposons une mesure d'instruction pour cette indication.

**M. VITTECOQ** : Vous avez des commentaires ? Des avis divergents ?

**M. BERGMANN** : Juste un commentaire : le problème des immunoglobulines intraveineuses est un problème extrêmement difficile, mais très philosophique.

Ce que l'on injecte à un malade, c'est une bouillie de plein d'immunoglobulines qui viennent de plein de malades. Il n'y a aucune reproductibilité des lots. La vraie question qui est celle des nécessités des AMM est : est-ce que, quand une immunoglobuline d'un laboratoire a fait une étude prouvant que ça marchait dans tel ou tel type de neuropathie multifocale, il faut que d'autres bouillies d'autres immunoglobulines d'un autre laboratoire refassent le même boulot ? Ce serait logique pour qu'il y ait une espèce de valorisation à celui qui a fait le travail. Cependant, de refaire deux fois, pour chacune, un laboratoire qui fait des immunoglobulines des mêmes essais cliniques, pour des produits comme ça qui sont des bouillies, c'est probablement beaucoup d'efforts pour pas grand-chose. Là encore, il y a un vrai problème d'exigence nationale (ce sont souvent des produits AMM nationales, de par l'origine des dons) qui n'a jamais été tranché. Du coup, on a élargi des AMM ; du coup, on n'en donne pas ; du coup, on donne des groupes 2 de médicaments hors *Groupe homogène de Séjour* (hors GHS). En faire des AMM, c'est très difficile. Peut-être qu'il faudrait un jour avoir une réflexion avec les groupes spécifiques des immunoglobulines.

**M. GARDETTE** : Juste un commentaire. Là, je pense que ce qui a été bien souligné par Camille dans son exposé, c'est la très mauvaise qualité des données qui nous ont été fournies. Ça, je crois que ce n'est pas acceptable, quel que soit le niveau d'exigence que l'on mette par ailleurs.

**M. VITTECOQ** : OK. De ce fait, on est d'accord.

**Evaluateur de l'ANSM** : Pour Octagam, c'est à la fois qualité et la quantité des données fournies qui n'étaient pas acceptable

Un Pamidronate, c'est une traduction pour rajouter un paragraphe dans la section 4.8 sur certaines fractures atypiques et aussi sur les ostéonécroses de la mâchoire ; ce qui est discuté depuis très longtemps. C'est un alignement après une discussion qui a eu lieu au CHMP. Je pense que les autres pamidronates suivront et s'aligneront sur cette proposition.

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

- **Médicaments de diagnostic et radiopharmaceutiques**

**M. OUSTRIN** : M. le président, je vais vous parler d'abord du Carmyne. Par la suite, je quitterai la salle pour raison de conflit d'intérêts. Je laisserai la parole soit à M. TALBOT, soit à Yanna, puisqu'ils sont là tous les deux.

- **Carmyne**

**M. OUSTRIN** : Carmyne, il s'agit du carmin d'indigo qui est présenté, soit comme nouveau produit, soit comme un produit d'usage bien établi, suivant les parties du dossier auxquelles on s'adresse. Je crois que cette ambiguïté devrait être levée. D'autre part, ce carmin d'indigo est là pour remplacer le bleu de méthylène qui a été supprimé. L'argument pour demander l'AMM est que les auteurs du dossier regrettent, en s'appuyant sur des publications assez récentes, l'abandon du bleu de méthylène. De ce fait, ils demandent une AMM pour le carmin d'indigo. Par contre, le bleu de méthylène n'avait pas d'AMM. Il était utilisé tout à fait hors AMM. Il s'agit simplement d'un colorant pour détecter les lésions urétérales lors des interventions dans la chirurgie urinaire basse ou gynécologique.

De l'avis des spécialistes que le groupe a consultés, c'est sûrement un produit très utile. C'est un produit dont ils estiment ne pas pouvoir se passer. Il semble que le dossier est suffisamment étayé sur ce plan-là. Il reste que pour le module 4, pour les études précliniques, on a une liste de publications en vrac, sans aucune analyse, qui datent, pour certaines, déjà d'un certain nombre d'années.

Par conséquent, nous demandons que cette partie du dossier soit revue, avant de pouvoir donner un avis définitif.

**Evaluateur de l'ANSM** : M. TALBOT va parler de la partie clinique des autres produits de diagnostic. Par la suite, M TALBOT sortira pour les différents liens d'intérêt qui portent sur des produits que nous voyons aujourd'hui pour leurs dossiers pharmaceutiques. C'est moi qui présenterai les dossiers pharmaceutiques.

**M. TALBOT** : Je sortirai pour le FluDésoxyGlucose (FDG) parce que j'ai fait une étude rétrospective d'efficacité et de tolérance à partir des données de la littérature.

Pour ce qui est de ce dont je parle, il y a avant tout des produits radiologiques et le thallium.

- **Gastrographine**

**M. TALBOT** : Au niveau des produits de contraste radiologiques, c'est un médecin nucléaire qui en parle ; comme ça, il n'y a aucun conflit possible. On a la Gastrografine. La Gastrografine est un produit de contraste...

**M. MORELLE** : Excusez-moi. Là, il faudrait que M. CLAUDE sorte de la salle, s'il vous plaît.

**Evaluateur de l'ANSM** : Il n'y a pas de conflit sur le thallium pour M. TALBOT.

**M. TALBOT** : Pour ce qui est de la Gastrografine, c'est un produit de contraste iodé qui sert à faire des examens radiologiques du tube digestif, soit gastroduodéal, soit colique. Ça remplace, semble-t-il, avantageusement, les produits barytés. Le point était, que l'on a rajouté dans le cadre des PSUR, l'assurance que, comme il s'agit d'un produit très hyperosmolaire, il faut le diluer avant de l'administrer chez des gens qui ont de faibles volumes plasmatiques. En effet, il y aurait un effet osmotique majeur, en particulier les enfants, ou un risque en cas de fistule œso-bronchique parce que du fait du caractère hyperosmolaire, les gens tousseraient et pourraient même avoir des complications pulmonaires plus importantes. De ce fait, ça a été accepté. Par conséquent on aboutit – je sais que c'est récurrent – à des choses intéressantes au niveau de la notice patient qui explique que l'enfant, après l'avoir lue, doit protester si l'on ne dilue pas son produit de contraste et doit en parler à son pharmacien. C'est étonnant, même si c'est conforme au modèle des notices patients. Ça fait tout de même un certain temps que notre groupe considère que l'on gagnerait à avoir des notices patients qui soient mieux adaptées.

Je passe au Lipiodol. La modification du RCP du Lipiodol, là aussi, est une conséquence des PSUR. Comme vous le savez, le Lipiodol est un produit huileux qui contient de l'iode. Il est essentiellement utilisé pour la lymphographie ou pour faire des images du foie, lorsque l'on soupçonne en particulier des métastases hépatiques. On a revu ses effets secondaires. Le groupe propose d'accepter le RCP avec les nouvelles précautions pour éviter des effets secondaires, en particulier, antécédents d'asthme, toutes sortes de choses qui n'y étaient pas.

Cependant, à cette occasion, le groupe s'est aperçu que c'était un RCP fort ancien. Parmi les indications, il propose d'utiliser ce produit comme une sorte d'iode à dégagement lent pour traiter les carences iodées, après injection intramusculaire. Je pense que c'est un peu ancien. Ça c'est fait de temps en temps, en particulier dans les pays du Sahel où les gens manquaient d'iode de façon chronique. On leur injectait du Lipiodol ou alors on mettait des composés contenant de l'iode dans les puits, moyennant quoi beaucoup de gens jusque là carencés passaient en hyperthyroïdie et il y avait des conflits violents, faute de surveillance.

A cette occasion, on propose de revoir le RCP sur cette partie qui n'avait pas du tout été prise en compte, c'est-à-dire, l'aspect thérapeutique de la carence iodée. A la demande de Yanna – et je viens d'en discuter avec M. DOUCET – le groupe propose de se rapprocher du groupe endocrinologie pour avoir un RCP qui soit plus adapté également sur ce point.

Les autres, le Télébrix et le Prohance, sont des produits de contraste, soit pour l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM), soit pour radiologie. Vous savez – on ne va pas y revenir – que pour l'IRM, il y a eu une révision complète, au niveau européen, des RCP pour prendre en compte le risque de fibrose néphrogénique systémique. A partir de là, le laboratoire voulait copier-coller le libellé minimum qui avait été fait au niveau de l'Europe pour prendre en compte ce risque, alors que dans le RCP en France, il y avait bien plus de détails sur les précautions d'emploi. De ce fait, on a refusé en disant que puisqu'il y avait des RCP nationaux et que le minimum y figurait déjà, ce n'était pas une raison pour retirer les autres éléments qui étaient spécifiquement français. Par conséquent, on a refusé cette modification.

**Evaluateur de l'ANSM** : On l'a effectivement refusée. Cependant, après discussion, nous avons proposé une nouvelle rédaction pour que le RCP du produit passe en avis favorable.

**M. TALBOT** : Ah bon ! Nous avons à tout de même réécrit cette partie du RCP ...

**Evaluateur de l'ANSM** : Oui, mais on a revu et corrigé ce que demandait la firme.

**M. TALBOT** : Oui, nous l'avons revu. Et nous demandons l'accord pour le RCP tel qu'il apparaît maintenant.

Pour terminer, le thallium-201. Là, c'est très simple. Comme vous le savez, c'est un produit radioactif qui sert à faire des scintigraphies du myocarde. Il est concurrencé par des produits technétisés qui irradient moins. L'idée a été de mettre un *warning*, une précaution d'emploi chez l'enfant (en cas de grossesse et d'allaitement, il y était déjà) afin de préférer l'utilisation d'un produit technétisé qui irradie moins par rapport au thallium-201.

Je sors, sauf si vous avez des questions sur ce que je viens de dire.

**Evaluateur de l'ANSM** : Au niveau pharmaceutique, Teceos, c'est une méthode alternative pour un nouveau test de pureté.

Ultra technekow est un nouveau fournisseur de la matière première.

Elumatic, c'est un changement de procédé de fabrication. Ils avaient proposé un nouveau changement, une nouvelle méthode, un ensemble avec une nouvelle construction d'usine. Il y a de très gros problèmes. De ce fait, ils reviennent à l'ancien processus de fabrication.

*FluDesoxyglucose Ion Beam Applications* (FDG IBA), c'est une méthode alternative au niveau du test des endotoxines.

Un autre FDG d'un autre concurrent, Gluscan : ils ajoutent un nouveau synthétiseur qui est le FaceLab, au lieu du traceur Lab. Nous sommes en avis défavorable dessus parce qu'ils n'ont pas fait assez de tests avec ce nouveau synthétiseur. Ils n'ont fait aussi des tests de stabilité que sur un site de fabrication où nous avons plus de six, sept sites à l'intérieur.

C'est tout. Je vous remercie.

**M. VITTECOQ** : Pas de commentaire ? Merci beaucoup.

- **Homéopathie**

**Mme FOURASTE** : Il y a plusieurs relevés d'avis. Celui du 9 et du 22 février et celui du 19 avril.

Pour le premier relevé, simplement, je signalerai que nous avons eu deux nouvelles demandes d'AMM de laboratoires allemands. C'est assez peu fréquent pour le souligner. Traumheel et Vertigoheel : les deux produits ont présenté des objections majeures car les traditions allemande et française sont souvent très différentes. En particulier, nous n'étions pas d'accord sur les indications thérapeutiques proposées.

Ensuite, nous avons eu, parmi les dossiers de demandes d'AMM, un dossier des laboratoires Boiron "Erigeron Canadensis TM", pour lequel nous avons donné un projet de rejet car l'indication thérapeutique n'est pas valable en teinture mère.

Pour les laboratoires Weleda, les dossiers examinés n'étaient que des validations.

Enfin, je vous parlerai d'un dossier L.52 – je vais faire plaisir à la plupart des membres présents – présenté par les laboratoires Lehning qui demandaient, une indication de prévention dans la grippe. Nous avons donné un projet de rejet, non pas parce qu'ils agitent la prévention, mais parce que le laboratoire n'a pas pu développer d'arguments comme quoi, le produit L 52 a une tradition homéopathique dans la prévention de la grippe. Les seuls documents présentés concernent l'aspect curatif.

**M. GIROUD** : Pourquoi ? Dans les autres cas, ça marche ?

Dans les autres cas, vous avez des agrégations ?

**Mme FOURASTE** : Monsieur, c'est un autre problème. On en parlera une autre fois.

Dans le cas de la prévention, Les laboratoires Lehning avaient fait un recours pour garder le mot « prévention ». C'était absolument inacceptable, alors que l'on avait déjà donné un avis défavorable. Voilà pour le premier avis, sauf si quelqu'un a des questions à poser.

Le deuxième avis est l'avis du 19 avril. Là, pour les demandes également d'AMM, nous avons deux avis favorables pour des dossiers qui étaient tout à fait corrects : un qui venait des laboratoires Boiron et l'autre des laboratoires Lehning. Par contre, le laboratoire Weleda présente un produit: Choléodoron, pour lequel nous avons proposé un projet de rejet. Là encore, nous avons émis des objections majeures à l'encontre de certaines souches qui n'ont pas d'indication thérapeutique dans l'indication revendiquée.

#### ▪ Sécurité virale et gaz médicaux

**M. VITTECOQ** : Je vous propose que, si vous êtes d'accord, on approuve le groupe sécurité virale et le groupe gaz.

#### ▪ Modifications pharmaceutiques

**Mme DENNINGER** : C'est un avis favorable pour Alfalastin, nouvelle présentation 4 g/120 ml pour faciliter l'utilisation ; pour ClairYg aussi, pour des modifications de fabrication ; pour Imogam Rage et pour Thymoglobuline.

Thymoglobuline, c'était avec des questions, un contrôle d'activité au prochain point de stabilité. Ce n'est pas clair à cause des polymères, agrégats, fragments.

Pour les vaccins : ce sont des avis favorables pour Mutagrip et Vaxigrip, pour des augmentations de taille de l'eau ; favorables pour Infanrixtetra pour des alignements de méthode d'analyse. C'est tout.

#### ▪ Médicaments génériques

**Mme ANDRIEU** : Pour le groupe variation, on a vu 165 dossiers de variations type II. Je vous ferai grâce de ces 165 variations.

Pour les groupes génériques, on a un certain nombre de groupes génériques à présenter lors de cette commission. Je reviendrai juste sur quelques dossiers qui sont vraiment révélateurs de l'évaluation que nous avons pu faire. Vous avez les dossiers avec avis favorable ou rejet.

Amoxicilline / acide clavulanique est un dossier que nous avons décidé de rejeter à cause de l'étude pharmacocinétique de très mauvaise qualité. L'évaluateur pharmacocinéticien a remarqué que l'étude avait été faite chez des sujets de 15 à 18 ans (des volontaires mineurs). Beaucoup de questions ont été posées au laboratoire à ce sujet-là. A part avoir une nouvelle étude de bioéquivalence que le laboratoire n'a pas déposée, on a finalement rejeté ce dossier pour d'autres questions, également au niveau de la pharmacocinétique.

**M. VITTECOQ** : Il y a une interrogation de notre pédiatre, là.

**M. ARMENGAUD** : On a bien le droit de faire des études. On le demande d'ailleurs souvent. On a bien le droit de faire des études pharmacocinétiques chez l'enfant ?

**Mme ANDRIEU** : Lorsque l'on est en étude de bioéquivalence sur des médicaments génériques, les études de bioéquivalence doivent être faites chez le volontaire sain majeur et non pas chez l'enfant.

**Mme DENNINGER** : Et avec un intérêt.

**M. VITTECOQ** : C'est règlementaire.

**Mme ANDRIEU** : Au niveau toujours de ce dossier, ce n'était pas l'unique raison pour laquelle on avait refusé cette étude. Il s'avérait que le nombre de sujets étudiés était aussi très élevé par rapport au nombre dont le laboratoire aurait eu réellement besoin pour démontrer l'équivalence. Il y avait aussi des études par rapport à la validation de la stabilité des échantillons qui n'étaient pas faites. Par conséquent, il y avait un ensemble de raisons qui a fait que l'étude cinétique a été refusée.

**M. VITTECOQ** : Très bien.

**Mme ANDRIEU** : A titre d'exemple aussi, un autre dossier : Cefpodoxime Medipha santé comprimés pelliculés est un dossier qui a finalement été accepté après un temps très long. En effet, on a beaucoup travaillé sur la qualité de la matière première du principe actif, des notions d'impuretés en quantité importante. On a demandé au laboratoire de qualifier les impuretés présentes au niveau de la matière première, principe actif, pour être sûr que la qualité du produit soit respectée.

Enfin, un autre exemple, c'est avec Tamsulosine Actavis France, forme à libération prolongée. Vous verrez que c'est un dossier qui est en rejet, finalement. En effet, là encore, on a eu un problème au niveau de la qualité du produit fini. On s'est rendu compte que les études pharmacocinétiques démontrant la bioéquivalence avaient été faites pour trois études pour une forme pharmaceutique avec une formulation différente de la forme que le laboratoire souhaitait commercialiser. De ce fait, on a demandé au laboratoire de bien vouloir déposer des études pharmacocinétiques avec la formulation qu'il souhaitait revendiquer ; ce que le laboratoire n'a pas fait. Par conséquent, ça fait partie d'un rejet pour ce type de dossier.

Je vous remercie.

**M. VITTECOQ** : Merci beaucoup. Si vous êtes d'accord, on peut considérer que l'ensemble des dossiers à l'ordre du jour sont approuvés à l'unanimité des membres présents qui sont nombreux car ils veulent écouter le directeur général qui nous fait l'honneur sur un point de notre nouvelle agence.

- **Discussion sur l'évolution des modalités de mobilisation de l'expertise externe de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)**

**M. MARANINCHI** : Vous savez que je viens volontiers à cette commission et aux autres. Cependant, je voulais profiter de ce moment un peu particulier du mois de mai, puisque une nouvelle agence est créée par la loi, en date du 1<sup>er</sup> mai. J'ai été nommé son directeur général à la même date.

Cette agence a été créée par une loi un peu particulière qui est une loi sur le renforcement de la sécurité d'utilisation des produits de santé.

On va parler de l'agence, mais on va faire fonctionner cette agence dans le cadre du contexte qui nous est donné. La moindre des choses pour un opérateur de l'Etat est de respecter la loi et de la mettre en application, en gardant nos valeurs et en portant des ambitions nouvelles qui sont tout à fait possibles dans la loi.

Je ne vais pas détailler la loi. D'abord, ce n'est pas tout à fait de ma compétence ; encore que je sois bien obligé. Cependant, je crois que c'est plutôt de partager avec vous des informations sur le fonctionnement de l'Agence, le calendrier, les choses qui vont changer, beaucoup de choses sur lesquelles on s'interroge.

Lorsqu'une personne est membre de l'Agence, elle peut participer à toute réunion. Cependant, elle est engagée en tant qu'opérateur de l'Etat. Son intervention s'inscrit dans une stricte indépendance par rapport à l'auditoire. Ça s'applique à moi, comme ça s'applique à tout le monde.

L'Agence doit prendre des décisions. C'est une agence qui prend des décisions. Elle prend des décisions qui sont commandées par un objectif simple : la sécurité du patient (des décisions d'ouverture, de fermeture, de modification). Il s'agit de la sécurité du patient à travers la sécurité des produits. Cependant, notre arbitrage doit se faire sur la sécurité du patient, plus que sur la sécurité du commerce (ce qui n'est pas strictement incompatible). C'est notre feuille de route. Elle n'est pas tout à fait nouvelle. Par contre, la loi nous demande de renforcer notre processus de décision sur cet argument. Cela a une importance puisque la loi soutient éventuellement des argumentaires contestant nos décisions. Lorsque nos décisions sont



réellement fondées sur la sécurité du patient, on s'en est aperçu, dans le courant de l'année 2011, qui est un peu particulier – les autorités judiciaires (puisque nous avons évidemment des tas de recours sur nos décisions) ont plutôt tendance à suivre cet objectif principal, par rapport à des tas d'argumentaires sur l'expertise qui est incomplète, imparfaite...

C'est une agence qui a une ambition qui est forte. C'est de conjuguer deux grandes valeurs ou deux grands objectifs qui sont des valeurs de notre système de santé. C'est donner un accès rapide à l'innovation. De ce fait, c'est une offre de bénéfices et une prise de risques rapide, mais équitable, largement accessible à l'ensemble de la population. Ça fait partie des valeurs du système français que l'on va pouvoir étendre et développer. C'est conjugué avec une approche moderne de même nature qui est une adaptation continue (ou dynamique ou évolutive) de la balance bénéfique / risque au cours du progrès thérapeutique. Ce n'est pas à des éminents experts comme vous que je vais le rementionner. Cependant, c'est notre feuille de route et notre ambition que de gérer de façon symétrique et intégrée ces deux approches. En effet, on veut offrir des bénéfices à l'ensemble de la population, en minimisant les risques. Il n'y a aucune raison que les bénéfices soient stationnaires et que les risques le soient.

L'Agence repose sur des valeurs anciennes, mais qui sont renforcées, voire même rendues strictement obligatoires par la loi, parmi lesquelles la transparence de l'expertise. Ça va de soi. Ce qui compte, c'est la transparence de la décision (décision étant fondée sur l'expertise). Cependant, la décision peut ignorer l'expertise. Il n'y a pas de honte. Néanmoins, il faut que le processus de décision soit transparent et argumenté. Lorsque l'on dit « transparent », cela signifie « public », pour faire simple.

Deuxième valeur : la priorité nouvelle est donnée à plus de surveillance. C'est un terme vaste. Le flux des produits et le flux du progrès thérapeutique imposent que nous mobilisions nos ressources sur, certes, une adaptation continue des produits (il y avait des critères d'analyse qui dépendent de la vigilance), mais aussi d'analyse d'impacts qui soit plus intégrée. Il ne vous a pas échappé que nous avons des défaillances dans nos systèmes de vigilance *stricto sensu*. Nous allons renforcer les systèmes de vigilance, mais les intégrer dans une approche un peu plus globale qui est la surveillance des effets secondaires ou des risques pour les patients – encore un mot clef aussi – dans la vie réelle et non pas dans la vie symbolique ou d'étude. C'est notre devoir. Nous avons maintenant la capacité juridique de prendre des décisions sur les risques dans la vie réelle. Certes, parfois, les produits sont mal utilisés les risques pour la population sont les mêmes. Notre capacité juridique de décision doit pouvoir s'y exercer. C'est vrai à l'échelle française. C'est vrai, à partir du mois de juillet, à l'échelle européenne. Les décisions de surveillance et de réévaluation de bénéfice / risque se font à partir de l'observation de la vie réelle. De ce fait, nous devons changer notre processus et notre organisation.

Troisième pilier de la loi : la contrepartie de la transparence. C'est la diffusion de l'information, mais de l'information indépendante. C'est-à-dire que c'est l'information de l'Agence qui est dirigée vers ses cibles, qui est indépendante, mais partagée avec les acteurs qui supportent, prescrivent, distribuent les médicaments. Ce n'est pas conjoint. C'est indépendant ; ce qui n'empêche pas que nous contrôlions l'information transmise par les firmes. Nous avons la capacité et le devoir aussi de transmettre une information indépendante, pour autant qu'elle soit adaptée à notre objectif sanitaire.

L'Agence a une gouvernance radicalement modifiée. Nous sommes dans un contexte qui est la fin de l'Afssaps, qui est terminée depuis la fin du mois dernier. L'Afssaps avait une gouvernance (c'est-à-dire, la manière dont les responsabilités sont exercées par l'Afssaps) qui méritait une modernisation. Quelques exemples : on ne va pas spéculer sur le passé, mais la présence d'industriels dans un Conseil d'administration dont le rôle est de prendre des décisions concernant les produits industriels est totalement aberrante en termes de règles classiques de gouvernance. Ils ne siégeaient pas en tant que tel. Ils siégeaient en tant que personnalité qualifiée ; ce qui était une dissimulation de leur présence.

Par conséquent, la gouvernance classique, normale est complètement mise à plat pour être modernisée. Cela signifie que pour un établissement public, c'est l'Etat qui est majoritaire. A l'intérieur de l'Etat, c'est la santé qui est majoritaire (santé au sens large). Par contre, le contrôle – je vais le détailler – se fait avec cinquante pour cent des voix, dans lesquelles il y a des représentants des professionnels, des représentants d'associations, des personnalités qualifiées qui sont des personnes (et non pas des institutions comme il se doit lorsque l'on parle de personnalités qualifiées) et des représentants du Parlement (c'est-à-dire, trois députés et trois sénateurs). Ce qui signifie que la gouvernance de l'Agence va devoir se faire de façon très transparente et sous le contrôle direct des élus nommés par les présidents des assemblées, élus législatifs. Pour ceux qui ont vécu dans certains mondes anglo-saxons, notamment US, le contrôle par le Parlement fait partie des figures classiques obligatoires. Néanmoins, c'est une évolution assez importante.

Le rôle du Conseil d'administration devient majeur. En effet, le directeur général est responsable, mais présente ses procédures, son organisation, le fonctionnement des commissions au Conseil d'administration. Ce n'est pas un décret ni un arrêté pour créer une commission ou une procédure. Le guide des procédures

doit être validé par le Conseil d'administration, sous son contrôle. C'est une formule qui est beaucoup plus souple qui aura pour conséquence, dans le décret de gouvernance du 1<sup>er</sup> mai, la possibilité d'abolition d'une cinquantaine d'articles du Code de la santé publique qui détaillaient de très nombreux processus de décision et de nombreux fonctionnements de commissions (ce qui ne veut pas dire que l'on va partir de zéro). C'est le Conseil d'administration qui statuera sur la proposition de l'Agence, sur ses modalités de fonctionnement, pour assurer correctement sa mission.

Si l'on fait un petit parallèle avec nos collègues d'autres pays, nous étions le seul pays qui avions des commissions inscrites dans le Code de la santé publique (qui en avait un grand nombre et un grand nombre de groupes de travail, ce qui ne les empêche pas de s'appuyer sur l'expertise pour prendre des décisions). Sauf erreur de ma part, la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) qui n'est pas la plus mauvaise agence a zéro commission, a un conseil extérieur. Cependant, elle mobilise, de temps en temps, des scientifiques et des groupes scientifiques pour son expertise. Ce ne sera pas le cas, je vous le dis en préliminaire. On est dans l'ambiance de la modification.

La gouvernance du Conseil scientifique aussi devient très explicite. L'Agence doit avoir une vocation scientifique, doit avoir un projet scientifique qu'elle soumet à un Conseil scientifique qui est extérieur. Ce n'est pas de l'accompagnement. Ça ne tient pas par la main. C'est un Conseil scientifique extérieur qui fait des remarques, qui sanctionne, y compris pour tous les sujets notamment qui peuvent déboucher sur des décisions fondées sur l'expertise qui doivent être validées, dans l'idée de leur processus, par un Conseil scientifique extérieur qui, lui, n'est pas décisionnel.

Il y a beaucoup de nettoyage sur le fait que lorsque l'on participe au Conseil scientifique, on ne participe pas au Conseil d'administration. Disons que ce sont des choses normales de bonnes pratiques pour que les instances aient leurs propres fonctions.

Ce décret de gouvernance renforce les responsabilités de chacun, les responsabilités de l'Agence représentée par son directeur général. En effet, c'est une Agence qui prend des décisions pour le compte de l'Etat. Le Conseil d'administration n'est pas la tutelle. La tutelle y participe, mais le Conseil d'administration est aussi l'Agence. Nous serons fréquemment en train de rapporter en Conseil d'administration notre méthodologie de décision, notre programme, de façon beaucoup plus ouverte. Comme c'est une instance qui est partagée, avec des représentants extérieurs, cette ambiance ne sera pas à guichet fermé ; comme cela peut se faire quand l'Etat discute avec lui-même.

Il y a les responsabilités, les décisions. Ces responsabilités sont rendues beaucoup plus publiques avec une gouvernance classique du Conseil d'administration dont le président sera une personnalité qui sera nommée par le ministre de la santé (une personnalité de moins de soixante-sept ans, en cours d'exercice et dont la neutralité doit être garantie).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de produits de santé (ANSM) est une organisation différente de l'Afssaps. Vous en avez un peu entendu parler en périphérie. On a commencé à réfléchir à l'organisation de l'Agence avant qu'il n'y ait l'ANSM. C'est une organisation d'intégration dont un des principes est intégré pour prendre des décisions (ça, si je parle de l'organisation interne). C'est une organisation dite matricielle. On ne fait pas tout à fait des moteurs électriques, en termes de produit. Nous souhaitons que cette organisation soit fondée sur la responsabilité de décisions de directions produits, puisque nous gérons de nombreux produits, qui s'articule étroitement avec des directions métiers qui soutiennent la qualité des métiers fondamentaux de l'Agence (qui sont nombreux), qu'il s'agisse de l'évaluation, de la surveillance, des affaires juridiques et réglementaires, de l'inspection et du contrôle qui sont tous les outils qui permettent de prendre des décisions effectives et de faire remonter des informations pour prendre des décisions.

Ce sont des décisions qui, globalement, seront soutenues par l'expertise. L'expertise est un domaine qui est soumis à un débat permanent, sémantique, même dans ses définitions. Il faut bien, pour prendre des décisions, s'appuyer sur des documents de qualité. Les principes que la loi nous demande de renforcer, elle ne fait plus que nous les demander ; elle nous les impose. Je reviendrai dans quelques détails. L'expertise, qu'elle soit interne ou externe (parce que le sujet ce n'est pas les externes ou les internes, c'est la notion d'expertise tout court) doit être indépendante et transparente.

L'ANSM doit investir dans le champ de l'expertise scientifique. La loi nous donne la responsabilité de plus d'implication sur le plan de la science et de la connaissance, notamment pour pouvoir disposer de plus d'expertise indépendante. La capacité financière – ça ce n'est pas juridique, mais c'est la loi de finances – c'est de façon à pouvoir financer de plus en plus de chercheurs (c'est-à-dire vous qui voulez faire des études de façon indépendante de l'industrie sur les produits de santé). C'est tout de même dur de pouvoir faire de la recherche de façon indépendante si l'on n'a pas de financement et en particulier, si l'on n'a pas de financement public. Vous savez que nous disposons d'un fonds d'intervention de 15 M€ par an qui nous

permet de stimuler, en dehors de notre propre commande, de notre propre expertise, un tissu de chercheurs au sens large du terme, pour que des études se réalisent qui feront l'objet de publications scientifiques qui nourriront nos débats et nos connaissances.

Renforcer l'expertise interne est une de nos priorités qui nous est dictée. Ce n'est pas un phénomène nouveau. Néanmoins, c'est un phénomène sur lequel il faut investir en permanence, de façon à ce que l'Agence ait aussi la capacité d'atteindre ses propres objectifs, notamment sur l'expertise concernant les métiers, concernant les produits. L'expertise – comme vous le savez – ça se renouvelle en permanence, non pas en termes de personne, mais en termes de technique, en termes de vision et en termes de veille. Ça se fait à l'échelle nationale. Je vous dirai un petit mot de l'échelle internationale. Nous devons porter une expertise de meilleure qualité, de façon récurrente, qu'elle soit nationale ou internationale, à la fois sur les produits mais nous devons développer aussi l'expertise structurelle au niveau des métiers, des méthodes, de l'analyse, pour lesquelles les évolutions, voire les révolutions, sont permanentes. Nous devons aussi la renforcer en déployant des ressources. Ça, c'est le rôle de la gouvernance exécutive qui est dédiée à renforcer l'expertise, à la soutenir et à lui permettre d'évoluer.

Nous devons – quelle que soit l'importance de l'expertise interne, elle s'appuiera toujours sur l'expertise externe – dans le souci d'une expertise indépendante et transparente, pouvoir mobiliser, avec ces valeurs, l'expertise externe.

L'expertise doit être intégrée, mais bien placée dans le processus d'instruction, voire de décision. Il faut que les questions soient claires pour nuancer la responsabilité de l'expert dans l'instruction, de la responsabilité de l'Agence dans la décision. Ce ne sont pas les mêmes personnes qui assument les... Il peut y avoir des décisions qui vont contre une instruction, même de très haut niveau, faites par des experts pour des questions de responsabilité. C'est évident que si la personne morale prend cette option, il faut qu'elle puisse s'en expliquer. C'est l'indépendance du processus de décision par rapport au processus d'instruction.

Par conséquent, nous évoluons progressivement, mais assez rapidement, vers une clarification des instances consultatives, dont une brillante à laquelle je siège. J'ai tenu à être présent depuis que j'ai été nommé.

Je redis quelques principes généraux. Nos instances consultatives sont constituées, à l'évidence, d'experts externes. Ils ne sont pas des salariés *stricto sensu* de l'Agence. Il n'y a pas de lien pour qu'ils puissent être strictement indépendants. Nous devons répondre à toutes ces questions : mobiliser l'expertise externe (je reviendrai sur le terme, "expert"= "expert" ; on veut des experts qui soient experts ; vous êtes des experts pointus, précis, qui devraient pouvoir apporter des contributions).

On doit, par ailleurs, maintenir une interface avec le terrain. Nous disposons de structures fondamentales pour pouvoir bien travailler avec le terrain, notamment en matière de vigilance. Ça s'appelle les réseaux. Il y a quatre réseaux de vigilance. Il pourrait y en avoir d'autres. Pour l'instant, ce n'est déjà pas si mal. S'il y a une nuance différente dans le groupe de travail d'experts, c'est d'échanger dans l'instruction de signaux qui viennent du terrain. Nous devons structurer et formaliser aussi notre interface. On ne fait pas, à la fois du réseau, de l'expertise scientifique, de l'interface et des commissions de décision. Toutes ces instances doivent être énumérées dans leur vocation et dans leur constitution. L'interface avec les parties prenantes mérite simplement d'être affichée et nommée pour son propre objectif et sa propre définition.

Nous devons installer de nouvelles commissions consultatives qui seront présentées aux instances. Notre cahier des charges, pour le mois et demi à venir, est de clarifier, de façon précise et analytique pour vous et pour nos instances consultatives, quelles évolutions nous allons tracer par rapport à notre organisation actuelle.

Petite note : en 2011, l'Afssaps s'appuie sur 89 groupes de travail et comités, 18 commissions et comités techniques et groupes d'experts qui sont, eux, règlementés dans le Code de la santé publique.

Commençons par l'expertise parce que c'est le point dur. Que sont les experts? Pourquoi a-t-on besoin du groupe d'experts ? L'agence, quel que soit son niveau d'expertise interne, aura toujours besoin d'expertise externe. Il y a plusieurs niveaux d'expertise externe. On va en tracer deux. On a besoin d'expertise externe dans des groupes de travail que l'on va qualifier de pérennes et deuxièmement, dans des commissions scientifiques spécialisées et temporaires. En anglais, ça s'appelle *Working Party* et *Scientific Advisory Board*. Ce n'est pas tout à fait la même chose. Ça n'a pas le même objectif. Ça peut être les mêmes personnes, mais pas toujours. Les groupes de travail pérennes, il y en aura trente-six. Dans la première version que nous allons présenter au Conseil d'administration, il peut y en avoir moins, il peut y en avoir plus. On n'est pas dans un système inscrit. C'est en tant que de besoin. Chaque fois, c'est proposé de façon transparente à un conseil d'administration. Si l'on crée un groupe de travail, il faut définir sa finalité, son objectif et quelles sont les raisons. De ce fait, nous partons sur une version un peu plus épurée. Pour quelques contraintes que nous donne la loi notamment, ce sont des groupes de travail d'experts à qui l'on

doit poser des questions précises, pour lesquelles il y aurait expertise personnelle et collective dans l'ambiance du contradictoire, pour être recueillies, avec un nombre de participants limité (même si un groupe de travail avec 90 personnes, il n'y aurait jamais tous les experts nécessaires à ce sujet). Par contre, gérer un groupe de travail de 90 personnes avec quelques règles que je vais vous mentionner qui sont non négociables – puisque c'est la loi – est strictement impossible.

Ce sont des groupes de travail qui ont une durée de trois ans renouvelable, pour que les experts se sentent à l'aise et se questionnent si cela les intéresse de continuer dans ce groupe de travail, ou de postuler dans un autre et surtout, avec une transparence accrue dans la gestion qui est un changement que nous impose la loi. C'est l'article 1 de la loi : « Toute réunion de groupe de travail de commission fait l'objet d'un enregistrement intégral, avec la conservation de ces enregistrements, éventuellement d'une diffusion en vidéo, avec un relevé de tous les débats et de toutes les discussions ». C'est une logistique transparente, mais très lourde qui s'impose à nous, pour chaque groupe de travail. C'est une des raisons pragmatiques pour lesquelles on a voulu en limiter le nombre et les participants. Il faut que le groupe de travail – on aura l'occasion d'en reparler – soit missionné sur des objectifs précis et que les questions précises lui soient posées pour ne pas qu'il débarque et découvre, en séance, quel est l'ordre du jour et sur quel dossier il va devoir traiter. Les groupes de travail pérennes : leur composition doit être bien identifiée et transparente. Vous êtes des familiers des déclarations publiques d'intérêt. Je pense que lorsqu'on a des experts, c'est très important de connaître leurs intérêts. C'est aussi important de connaître leur *curriculum vitae* et leurs publications scientifiques que nous rendrons publiques dans la foulée. En effet, une des valeurs de l'expert n'est pas uniquement de savoir s'il n'a pas d'intérêt ou quel intérêt il a eu. C'est aussi ce qu'il a fait.

La prévention des conflits d'intérêt est une vieille histoire à l'agence. La loi amène des choses nouvelles – que je ne peux pas vous détailler trop ; je vais tout de même vous donner les options sur lesquelles on va statuer. Le décret sur les déclarations publiques d'intérêt date d'hier. Il est toujours dans le *Journal Officiel* d'aujourd'hui. Je l'ai découvert ce matin – je me doutais un peu de ce qu'il y avait dedans. C'est un changement qui est profond, pas tellement pour vous mais pour nous tous, pour l'expertise interne aussi. C'est-à-dire que ce qui vous est demandé est demandé aussi au personnel de l'Agence ; ce qui va de soi. Ce qui est public est rendu public pour tout le monde. Pour tout le personnel qui a des responsabilités dans le cadre d'instructions et de décisions, c'est rendu public.

Ce que nous recommandons dans une première approche, c'est de respecter la prévention des conflits d'intérêts qui s'applique déjà aux présidents de commissions qui, apparemment, ne les a pas empêché de vivre et de fonctionner, et qui s'impose, de toute façon, aux experts européens depuis deux mois. C'est-à-dire qu'il ne faut pas avoir de liens d'intérêts majeurs dans la classification des risques d'intérêts (c'est-à-dire ne pas toucher d'honoraires, zéro). Il ne faut pas être investigateur principal de l'essai dans la classification européenne. C'était aussi la nôtre. Pour le président et le vice-président de commission, c'était – au moins pour le président, je ne sais plus – une obligation réglementaire. Cela peut aller plus loin. Ne pas en avoir signifie ne pas en avoir eu ou les abandonner pendant cette période de trois ans, pendant laquelle on siège dans une instance. Rassurez-vous, ce n'est pas que pour les groupes de travail. C'est évident, la transparence s'imposera aussi aux membres du Conseil scientifique, aux autres ; ce qui n'empêchera pas le travail que vous supportez depuis longtemps, de la part des responsables de l'Agence, à veiller (on a une vie avant de siéger en commission ; on a aussi une vie après)... De ce fait, la loi demande la transparence sur les liens d'intérêts personnels et familiaux, pour une période de cinq ans. Nous devons en garder la traçabilité pendant dix ans. C'est le texte qui est sorti du Conseil d'Etat, dans le décret d'application. Vous en avez entendu parler ailleurs qu'à l'Agence. En effet, c'est un texte qui s'applique à toutes les agences sanitaires. Mon *job*, c'est l'Agence de sécurité du médicament. Par ailleurs, vu l'avance qu'avait l'Afssaps sur les autres agences, on ne va pas se tenir en-deçà, on va rapidement appliquer ce qui s'applique déjà.

Il y a des experts qui ont des liens d'intérêt. Ils sont rares. On pourra s'en servir. Cependant, on les auditionnera comme un expert ayant un lien d'intérêt. L'audition doit être claire, transparente. On auditionne bien des firmes. On peut auditionner directement un expert. Cependant, il n'est pas membre d'un groupe de travail. C'est un choix. C'est un bénéfice, dans tous les cas, de pouvoir recourir de façon ponctuelle à des experts dont on en connaît le lien d'intérêt et qui n'influenceront probablement pas la décision ou l'avis qui serait donné par l'instance qui les a mobilisés.

Les comités scientifiques temporaires, que l'on a appelé d'un sale terme *ad hoc* : on a tous envie, de temps en temps (et même besoin) de dire : « Il faudrait que je fasse un comité *ad hoc* pour répondre à une question ». Il faut que l'on tire vers le haut cette notion d'*ad hoc* pour dire : c'est un comité scientifique, vrai. Par conséquent, c'est lourd à monter. Ça prend du temps. La transparence doit y être la même. Ce sont des gens qui acceptent de travailler pendant une période limitée, pour répondre à une question d'ordre scientifique. Cela peut mobiliser des membres de groupe de travail pérenne (mais bien entendu, aller au-delà). Dans tous les cas, les personnes qui y participent savent qu'ils travaillent pendant quelques semaines (maximum mois), avec un objectif qui est très spécifique. Les règles qui s'imposent à toutes les instances

s'imposent aussi aux comités scientifiques *ad hoc*. C'est aussi une règle à l'échelle européenne et à l'échelle mondiale.

Les comités techniques : le comité technique est une reproduction, mais qui sera évolutive de ce qui existe déjà en termes de capacité d'instruction, de dialogue. C'est un groupe de travail. C'est aussi de la préparation d'expertise sur des sujets de vigilance qui sont déjà constitués. C'est un atout pour notre pays qui fonctionne bien. Simplement, les règles vont aller plus loin que d'habitude dans la transparence, dans la définition des conflits d'intérêts, dans la communication sur les résultats. On n'attendra pas quatre mois avant qu'un compte rendu soit diffusé. Il devra être diffusé rapidement. En diffusant un compte rendu, cela signifie non seulement qu'on l'a validé, mais que l'on doit en assumer les conséquences. En effet, ce sont des conséquences publiques. C'est spécifique aux vigilances. Seulement, on a fusionné certaines vigilances.

Nous devons structurer, lister, afficher, présenter au Conseil d'administration et sous son contrôle, les interfaces avec les vraies parties prenantes. En effet, il y a des personnes qui ne seront pas neutres, avec lesquelles on doit travailler et qui sont des militants. Les associations de patients sont parfois militantes, ou elles se présentent comme telles. De ce fait, autant les identifier comme elles sont. Il y a des associations de professionnels – il y en a plein dans la salle. Ça ne vous a pas échappé. Moi-même, je suis un professionnel. Parfois, elles sont parties prenantes de leur profession avec des objectifs nobles, certes. Tout de même, elles s'expriment au nom de la profession et de son organisation.

Il y a des sociétés savantes aussi pour lesquelles les compositions, l'avis, méritent d'être pris en compte, mais en tant qu'organisations. Par ailleurs, je le mets à la fin, il y a les industriels, des organisations industrielles qui ne participent pas au processus de décision, mais avec lesquelles on fait de l'interface. C'est de l'interface transparente. Il y a un objectif, un compte rendu (un compte rendu qui est rendu public) dans toute interface avec les parties prenantes. Ceux qui vont à l'Europe ou aux USA, ça s'appelle *stakeholders*. Il n'y a pas de honte. Cependant, on s'affiche en disant : « Je représente l'industrie et je ne suis pas un chercheur qui a des amis dans l'industrie. Je suis industriel et voilà comment je défends ce type d'approche ».

Bien évidemment, ces comités d'interface n'auront pas pour objectif de traiter des produits, mais à faire évoluer des problématiques, des procédures ou des règles.

Les commissions consultatives, là, on est au stade du *draft*. De ce fait, je vous demande de le regarder avec prudence. Ce que je vous ai présenté jusqu'à présent sur les groupes de travail, les divers groupes de l'Agence, les règles de fonctionnement, ça a déjà été présenté pour information, mais pas délibération, en Conseil d'administration de l'Afssaps. Ça peut être évolutif. Les commissions, ça sera pour le Conseil d'administration de l'ANSM lorsqu'il se réunira.

Le principe général est déjà bien arbitré, du moins par les services de l'Etat. Ce sont des commissions qui sont bénéfice / risque. Je ne vous fais pas l'article. C'est pour éviter qu'il y ait une commission de bénéfice, une commission de risque et finalement, des décisions grand écart. De ce fait, elles seront délibérément bénéfice / risque. Tous les professionnels qui sont là ne travaillent que sur un équilibre entre les bénéfices et risques, même si c'est une subtilité parfois délicate. Le processus de décision consiste à maximiser les bénéfices et limiter les risques.

La compétence et la composition de ces commissions seront modifiées. Je peux vous donner la trame, au moins, pour les trois premières commissions qui auront quatorze membres, qui comprendront systématiquement des médecins généralistes – appelons ça des médecins spécialistes en médecine générale, praticiens – des pharmaciens d'officine mais aussi hospitaliers, des associations de patients et des experts du bénéfice et du risque à part égale. Pour ce qui est des voix, tout le monde aura le même droit de vote. L'Agence va s'appuyer sur ces commissions, non pas pour de l'instruction de dossier, mais pour de l'arbitrage bénéfice / risque un peu plus large, à partir de dossiers qui sont déjà instruits.

Ces commissions auront, comme vous avez déjà à la commission d'AMM mais avec une évolution notable et progressive sur l'ordre du jour bien connu à l'avance, toujours un enregistrement et une diffusion en vidéo. En effet, elles seront publiques. Ce sont des commissions, non pas d'instruction, mais d'arbitrage sur des questions qui sont posées. Ces commissions discutent et donnent un avis public sur des dossiers instruits en amont. L'instruction ne se fait pas en séance. Ce n'est jamais le cas. Parfois, notre devoir est de présenter à la commission des dossiers déjà parfaitement instruits.

Quatre commissions potentielles (deux simples) :

- Une commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé : c'est l'arrivée des produits. C'est une commission où il n'y a pas beaucoup de risques pour les patients puisque les produits ne sont pas encore commercialisés. Néanmoins, c'est là où tous

les bénéfiques ou tous les risques risquent d'arriver. C'est l'accueil de nouveaux produits dont on va reparler.

- Une commission de suivi : c'est une commission qui est plus orientée sur le bénéfice dans la vie réelle, sur la réévaluation du bénéfice / risque et sur la surveillance.
- Une commission que l'on qualifie, *stricto sensu*, d'onusienne qui est la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes : elle existe historiquement. Nous tenons à la garder à l'Agence, de façon à ce que le traitement de stupéfiants et psychotropes se fasse dans un cadre de santé et non pas dans un cadre ni judiciaire, ni policier, et que la notion de bénéfice / risque mérite d'être pesée dans des contextes qui sont très particuliers pour la santé des personnes.
- Une commission beaucoup plus généraliste qui ne va pas travailler sur un produit, sur une décision, mais sur des classes de produits et des normes : c'est une commission de prévention des risques liés à l'utilisation de certaines catégories de produits. Il ne vous échappe pas que de temps en temps, de façon factuelle, nous avons des discussions et des débats sur les quantités autorisables ou pas autorisables de telles substances, à l'intérieur de toute une gamme de produits de santé, qui pèse de façon importante sur la sécurité ; ce qui mérite un arbitrage de bénéfice / risque public.

Vous avez compris que ces quatre commissions ne vont pas fonctionner toutes toujours de la même façon, ni se réunir aux mêmes rythmes.

A titre d'exemple, l'Agence doit pouvoir dire, sous l'autorité du Conseil d'administration et après lui avoir présenté l'analyse de son processus de décision – mais si vous reprenez l'ordre du jour de la commission que vous avez faite aujourd'hui, c'est relativement aisé – quels sont les dossiers, qui doivent passer en commission publique d'évaluation de bénéfice / risque, par rapport à des dossiers qui font l'objet d'une instruction normale par l'Agence et par les groupes de travail, et pour lesquels le processus de décision doit pouvoir se faire sans passer en commission publique. Nous savons tous que le passage en commission garantit – ça, c'est clair – un débat. Cependant, s'il y a 300 sujets à l'ordre du jour, ils ne seront pas traités dans une relation bénéfice / risque équitable ; ce qui n'empêche pas qu'ils aient été remarquablement instruits auparavant.

A titre d'exemple, pour cette première commission, nous devons pouvoir peser et informer la population sur le bénéfice / risque des produits qui vont arriver. De ce fait, ce n'est pas une commission où l'on va donner de l'AMM. Vous savez qu'il y a le processus d'AMM centralisé pour toute une classe de produits. Nous pourrions donner des AMM sans passer en commission, pour autant que les dossiers aient été correctement instruits par vous et par nous. Devront passer à cette commission des dossiers ou des moments, dans la vie des produits, pour lesquels la sécurité du patient mérite l'exposition publique sur le bénéfice / risque et où notre capacité de décision, qui reste tout de même indépendante, va pouvoir s'effectuer (par exemple, sur les conditions de prescription et de délivrance d'un produit).

Je vais prendre un exemple qui m'est toujours très cher : un dossier qui est soumis à l'Europe, qui est en cours de discussion et qui associe une amphétamine et un antiépileptique qui fait beaucoup maigrir beaucoup (topimarate et amphétamine), il se peut que l'expertise de ce dossier, à l'échelle européenne, malgré notre position, débouche sur un enregistrement et que la commission autorise la libre circulation de ce produit. Nous avons la responsabilité effective et un devoir de déterminer les conditions d'utilisation de ce produit, comme d'autres, sur le territoire national. De ce fait, nous pourrions proposer à la commission bénéfice / risque de dire bienvenue à cette nouvelle entité. Bien entendu, nous n'allons pas interdire sa commercialisation. Cependant, nous allons le faire dans un contexte qui soit adapté au système de santé français et aux besoins des patients. C'est une capacité de décision qui est importante, de même que le listage, qui nous appartient. En effet, on entend souvent dire : « Ah, mais ça ne sert à rien. De toute façon, c'est l'Europe qui décide. » Non, l'Europe instruit. Nous, nous voyons comment nous allons appliquer dans l'autonomie de notre système de santé pour lequel nous sommes missionnés.

Une mesure cruciale de la loi qui est publiée aujourd'hui au *Journal Officiel* d'hier va être l'extension possible du champ de l'AMM. L'AMM garantit la sécurité dans un bénéfice / risque. L'extension de l'AMM ne faisait que l'objet de revendications de firmes ou bien de pratiques organisées (ou pas organisées) d'utilisation des produits. De ce fait, la loi prévoit que l'Agence puisse publier des référentiels temporaires d'utilisation qui étendent l'AMM de façon temporaire, réglementaire et responsable. Il est évident que ces nouveaux champs qui sont sensibles mériteront une information publique et partagée, de façon à ce qu'il n'y ait pas de sous-interprétations en disant : « Comme le laisserait penser le RTU, j'étends un peu à côté. » C'est un champ important de sécurité, de même que ce qui est prévu par la loi et que nous allons commencer à initier de sortir des ATU nominatives pour aller vers des ATU de cohorte mérite, à l'évidence, un affichage public pour que si des personnes veulent rentrer dans ces cohortes, elles puissent y rentrer de façon transparente et après qu'une commission en ait pesé le bénéfice / risque. Je vous rappelle, qu'à

l'heure actuelle, nous vivons avec 200 médicaments en ATU nominative et beaucoup moins en ATU de cohorte. On n'arrêtera pas les ATU nominatives.

Ce sont des moments d'illustrations importantes de l'application du texte de loi.

L'ANSM est créée. La transition avec l'Afssaps avait été un peu préparée, au cas où les textes de loi sortent. Il est sorti le 29 décembre, son décret d'application créant l'entité juridique est présent le 1<sup>er</sup> mai. Maintenant, l'ANSM doit se mettre en ordre de travail sur le plan de l'exercice de sa responsabilité juridique. C'est en juin-juillet qu'aura lieu la première réunion des instances (Conseil d'administration et Conseil scientifique).

Juridiquement tous les pouvoirs et les responsabilités de l'Afssaps s'exercent tant que l'ANSM ne les a pas abolis. Heureusement car la transition, c'est aussi la continuité. Cependant, l'horloge tourne et tourne assez rapidement. Pourquoi juin-juillet ? C'est parce que dans la constitution, par exemple, du Conseil d'administration, il faut qu'il y ait trois députés. Au cas où ça vous aurait échappé, il n'y a plus d'Assemblée nationale représentative aujourd'hui. De ce fait, on va attendre que la nouvelle présidence de l'Assemblée nationale désigne ses représentants, de même que la nomination, par le ministre, du président de Conseil d'administration. On va attendre que le ministre soit en exercice.

Ceci dit, les services de l'Etat continuent à travailler et préparent le processus de décision. Nous y contribuons. Nous allons probablement, sous réserve de l'accord des services de l'Etat – mais qui est très raisonnable – lancer rapidement un appel à candidature pour recruter des experts, pour renouveler les experts (quand on dit renouveler, ça ne veut pas dire remplacer les anciens ; c'est rechallengeur ceux qui ont contribué à l'Agence pour qu'ils puissent postuler à participer aux diverses instances). Ça va du Conseil scientifique au groupe de travail et aux commissions. Il est évident que l'on ne peut pas le faire tant que l'on n'a pas décrit avec précision de quels groupes de travail il s'agissait. Par conséquent, je suis sûr et je vous le dis – je l'espère, du moins – que beaucoup d'entre vous postuleront. Néanmoins, on vous prévient en temps utile. Préparez-vous y car les délais seront très rapprochés. C'est un processus normal de reconstitution, avec des règles de fonctionnement qui seront rendues explicites, très détaillées lors de l'appel à candidature, de façon à ce que tout le monde puisse s'y retrouver.

J'ai mentionné : décret d'application de la loi en cours. En effet, nous parlons de l'ANSM – excusez-moi, c'est mon *job*. Il y a certaines mesures de la loi qui sont d'application immédiates. Il y en a certaines qui dépendent de décrets d'application. De ce fait, il y a tout un train de décrets d'application qui sont sortis hier dont certains sont d'application immédiate. Un exemple qui ne passionne pas probablement dans le cadre de votre instance, mais qui en passionne beaucoup d'autres et qui nous interpelle sur notre organisation de travail, c'est le contrôle, a priori, de la publicité pour le professionnel. Le décret est sorti. C'est d'application immédiate. C'est l'Agence qui va donner les règles de dépôts et de fonctionnement. On rentrera dans les détails. Le décret est sorti. C'est parti. Par conséquent, c'est commencé.

L'Agence fait évoluer son organisation. Ça a commencé aussi il y a un an à peu près. Ça a été stabilisé par le Conseil d'administration de l'Afssaps qui a accepté cette organisation dite matricielle. Le recrutement ou le repositionnement des personnels de l'Afssaps dans cette nouvelle organisation est en train d'aboutir. C'est-à-dire qu'il a été fondé – je voudrais vous le rappeler publiquement – sur une analyse d'un risque déontologique, sur une analyse des compétences de la personne et sur une analyse, selon les postes – je vais les mentionner – des aptitudes managériales à diriger des équipes.

A l'heure actuelle, ce processus est enclenché et même validé pour tout l'encadrement au niveau direction et au niveau personnel d'encadrement (qu'il s'agisse de chefs de produit, de chefs de pôle). Il concerne déjà 99 personnes et probablement un peu plus. En effet, quelques trous ont été remplis. 750 personnes qui ne sont pas cadres ont manifesté leurs intentions de se repositionner dans de nouvelles directions, dans de nouveaux métiers éventuellement, ou dans de nouvelles fonctions. Ce processus est déjà lancé. Il devrait aboutir d'ici la mi-juin au plus tard. De ce fait, c'est un énorme travail dit de réflexion sur les ressources humaines dont un des objectifs était le décloisonnement entre les métiers et les directions, et que le parcours personnel des agents puisse être entendu ou respecté, afin qu'ils puissent eux-mêmes s'intégrer dans de nouvelles manières de fonctionner.

L'organisation, telle qu'elle a été validée est une organisation assez simple en termes de décision : il y a un directeur général et deux directeurs généraux adjoints, un responsable des opérations, un responsable des ressources. Sont rattachés au directeur général :

- un service de déontologie – j'insiste sur le fait que c'est rattaché au directeur général – sur lequel s'appuiera aussi une commission de déontologie qui est déjà créée puisque la préoccupation déontologique sera constante et sous la responsabilité directe du directeur général ;

- une direction de la stratégie qui a été créée (nationale, européenne et internationale) qui est déjà effective, même si son programme de travail n'a pas encore été affiché ; néanmoins, l'encadrement et la nomination des personnes sont effectués ; et
- une direction de la communication qui m'est rattachée directement.

Les directions de fond : la substance de l'Agence, ce sont treize directions : huit directions produits et cinq directions métiers, plus une direction des *process* et des méthodes qui a été créée et qui gère les flux et la transparence des processus d'instruction et de décision.

Cela peut vous paraître complexe. C'est très concentré sur des approches opérationnelles de traitements des nombreux dossiers que nous avons à traiter et en responsabilisant les livrables par les directions produits.

Quand je vous ai parlé des commissions, quand je vous ai parlé des groupes de travail, vous aurez des référents qui, en fonction de leur spécificité de direction, géreront les groupes de travail qui sont *ad hoc*. Ce que je vous ai dit ne s'applique pas exclusivement aux médicaments. Nous nous occupons des médicaments avec AMM, mais aussi d'autres produits qui importent pas mal pour la santé dans les dispositifs médicaux, ainsi que des produits cosmétiques et biocides.

C'est à peu près le traçage de l'agenda de l'Agence, avec un moment important au niveau du mois de juin-juillet, lors du premier Conseil d'administration. Un second moment important en termes d'agenda sera le mois de septembre où après la présentation ou l'installation de l'organisation par le premier Conseil d'administration, le programme de travail sera inauguré et les premiers livrables seront présentés au Conseil d'administration, jusqu'à présenter, comme il se doit, le budget et le programme pour l'année 2013.

Excusez-moi d'avoir été un peu long, mais je me devais de vous restituer le maximum. J'ai été à la fois long et incomplet. Enormément de documents sont à votre disposition pour renseigner au maximum ces divers éléments.



**MEMBRES PRESENTS :**

**Président :**  
M. Daniel VITTECOQ

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

<i>MEMBRES TITULAIRES</i>	<i>MEMBRES SUPPLEANTS</i>
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M. Serge BAKCHINE	
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jean-François BERGMANN	
	M. Jean-Dominique DE KORWIN
M. Michel BIOUS	
Mme Marie-Claude BONGRAND	Mme Joëlle FAUCHER-GRASSIN
M. Michel DETILLEUX	
M. Bertrand DIQUET	M. Bernard ROUVEIX
M. Jean DOUCET	Mme Frédérique KUTTENN
Mme Isabelle FOURASTE	M. Claude MOULIS
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. François LIARD	
	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	M. Michel GUERBET
M. Charles MASSON	
M. Jean OUSTRIN	M. Jean-Noël TALBOT
	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILAUD	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
<b>REPRESENTANTS DES ACADEMIES</b>	
M. Jean-Paul GIROUD	
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN
<b>PRESIDENTS DE COMMISSIONS</b>	
Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN	
Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON	

### Membres de droit

Le Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant :  
M. Dominique MARANINCHI (arrivé à 11H 10)  
M. Jean GARDETTE

### INVITEE HAUTE AUTORITE DE SANTE

Le représentant de la HAS

### Participants de l'Afssaps

M. Pierre DEMOLIS

### REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE DES TRAITEMENTS DE FOND DE LA MIGRAINE

Mme Pascale LAINE-CESSAC (CRPV – Service de Pharmacologie-toxicologie CHU D'ANGERS)