

Commission d'AMM du 3 mars 2011

VERBATIM

M. VITTECOQ indique que la séance sera longue et que celle-ci devrait se passer en deux temps. Le nouveau directeur général, M. MARANINCHI est aujourd'hui présent.

M. MARANINCHI remercie ses amis et collègues de continuer à travailler dans un contexte difficile. Il évoque « l'histoire avec un médicament » qui a pris beaucoup d'ampleur et a semé la confusion. Il aimerait retourner à certains fondamentaux. La commission d'AMM (autorisation de mise sur le marché) a un rôle incontournable et indiscutable dans ces fondamentaux. Le travail de la commission devra être plus lisible et sa valeur doit être connue de tous. Pour, l'AFSSAPS, travailler avec des experts est une fierté. La commission doit évoluer avec le monde.

M. MARANINCHI indique qu'il aimerait partager quelques principes. Il n'a que huit jours d'ancienneté et s'excuse de son manque d'expérience. Il veut agir pour la cause qui rassemble les membres et défendre la vocation de l'AMM. Il est persuadé qu'à la fin des débats certains problèmes seront résolus et que la commission sera renforcée.

Il indique que l'AMM a un rôle fondamental pour garantir les bénéfices offerts à la population lorsqu'elle accède à des produits de santé. Les membres de la commission sont exposés, car il y a de nombreuses parties prenantes, ce qui est un signe de leur indépendance. La mission est difficile, elle n'est pas toujours gratifiante. Les décisions et les orientations proposées ne conviennent pas toujours à l'ensemble des parties prenantes. Il tient à préserver le travail et la rigueur et aller plus avant dans la coordination et la transparence pour que la société et les parties prenantes comprennent un peu mieux le travail de la commission. Quels que soient les changements au sein de la commission, les principes et la rigueur doivent être au rendez-vous.

M. MARANINCHI souhaite que, dans les trois mois à venir, la commission ne soit plus ennuyée par les conflits d'intérêts. Il indique avoir participé à différentes assises du médicament et avoir rempli plusieurs déclarations d'intérêt pour chaque groupe. Il est persuadé que le bon sens de la force publique et du législateur rendra honneur à ceux qui font cet effort de transparence.

Au sujet de la déclaration des conflits d'intérêts et de leur prévention, la commission a toujours été à l'avant-garde. Il faut que chaque membre examine mutuellement leurs déclarations d'intérêt respectives. Une analyse des conflits d'intérêts potentiels des membres est remise en séance afin de déterminer, par rapport à l'ordre du jour, qui peut participer aux différents débats. L'ordre du jour a été mis sur internet. Il indique que cet ordre du jour est difficilement compréhensible. Il fait remarquer que le reproche de non-transparence vient du fait que la commission ne s'exprime pas de façon claire pour les non-initiés. La mise en ligne de l'ordre du jour est inscrite dans le règlement intérieur. Jusqu'à présent, cette mise en ligne n'était pas faite. Il aimerait que le règlement intérieur soit respecté.

Il indique qu'un verbatim de la totalité des débats sera disponible. Il sera soumis à la validation du président, et si nécessaire, à la validation de chaque membre afin que chacun puisse vérifier la fidélité de la transcription. Le verbatim sera publié sur internet. Il évoque les craintes de certains membres vis-à-vis de cette transcription et fait remarquer que les prises de position ont toujours été honorables.

Le travail de la commission sera régulièrement livré à la presse. Il indique que l'AFSSAPS a tout intérêt à être transparente et proactive plutôt que réactive. M. MARANINCHI s'engage à améliorer l'intérêt et la qualité du travail de la commission. Il indique que l'on peut rendre ce travail plus intéressant et plus

respectueux pour les participants sans faire de grande révolution. Cela concerne des procédures internes qui sont sous sa responsabilité. Il veillera à ce que les signes d'amélioration soient constatés de façon bimensuelle. Le fonctionnement interne de l'AFSSAPS est de sa responsabilité directe et non de celle du législateur. M. MARANINCHI est à l'écoute des membres. Il préfère s'engager sur des choses concrètes et sur un état d'esprit que de faire de grandes déclarations qui ne seraient pas suivies d'effets.

L'amélioration du travail est essentielle pour garder la fierté d'avoir des experts travaillant dans de bonnes conditions. Il est du devoir de la commission de rendre l'ordre du jour plus actif que passif. La commission doit anticiper un certain nombre de dossiers afin de ne pas avoir à supporter le « flux du réglementaire ». Il indique que la programmation de l'ordre du jour est stratégique en ce qu'il s'agit de la programmation du travail. La rigueur du travail de gestion du flux est capitale en termes d'accès et d'équité de traitement des produits et de leur diffusion sur le territoire.

L'interface avec l'Europe doit être améliorée. Il ne s'agit pas uniquement de textes réglementaires, mais aussi d'un état d'esprit. Il s'agit d'une interface active qui ne doit pas entièrement dévoiler la procédure d'enregistrement des médicaments.

Il indique que ces différents changements doivent être mis en place rapidement, intensément et de manière durable.

La commission a le devoir d'anticiper plutôt que de supporter le flux. Il indique que cette anticipation des problématiques peut se faire dans beaucoup de domaines. Il aimerait consacrer un temps de réflexion sur le flux à venir à chaque réunion. Cette démarche d'anticipation s'inscrit dans la vocation de l'AFSSAPS. Il est de son devoir de suivre et de réévaluer la relation bénéfice/risque des médicaments. M. MARANINCHI indique que la commission travaille pour le bien et que cette notion du bien peut évoluer. La première chose que la commission aura à faire dans les mois à venir est de réévaluer le bénéfice/risque selon des matrices simples. Cette structuration sera préparée en groupes de travail. Il indique que le volume de travail est conséquent, il faut donc l'optimiser. Il vaut mieux agir que subir tout en traitant les remontées et les analyses.

La commission d'AMM a le devoir d'être proactive dans le domaine. Il s'agit d'un problème dynamique. Il doit être mis en place un programme de révision par classe, par diffusion ou par des facteurs de risque autres que ceux qui remontent par les procédures standards. La commission doit asseoir son expertise et en tirer les conséquences. La commission fait des propositions et l'AFSSAPS prendra les décisions ou les orientations adéquates. Tout cela rapidement, intensément et de manière durable.

Il indique que la commission est bien structurée et rigoureuse, mais que son travail n'est pas toujours bien compris, même par ses membres spécialistes. Comprendre les éléments de la rigueur réglementaire, de la sécurité, de l'inspection et du contrôle, de l'évaluation bénéfice/risque et certains points de détail des procédures requiert un certain apprentissage. L'agence doit s'adresser à ses mandants : la population, les patients atteints de certaines infections qui ont un angle de lecture différent sur les médicaments, les prescripteurs qui ont aussi des difficultés à comprendre le travail de la commission.

Au-delà de l'évaluation bénéfice/risque en interne, la commission doit tenir compte des notations faites aussi bien au niveau national qu'international. « On peut rester indépendant et pas complètement aveugle ». Transmettre ces informations publiques à l'ensemble de la population fait aussi partie des devoirs de l'AFSSAPS. L'AFSSAPS sera l'organisateur de la politique des médicaments, voire le législateur. L'AFSSAPS doit être le référent en termes de vigilance et de bénéfice/risque. L'AFSSAPS doit aussi être le référent de ceux qui distribuent les médicaments. L'agence doit être plus à leur écoute. Leurs problèmes sont parfois très simples.

M. MARANINCHI indique que l'AFSSAPS sera très proactive et que cela se fera sous le regard de la commission d'AMM. Ce travail sera sujet à critique. Il s'agit d'une prise de responsabilité. Vouloir un consensus entre toutes les parties prenantes est illusoire et contre-productif. Il engagera la responsabilité de l'agence pour qu'elle soit une référence auprès des parties prenantes.

Il indique avoir omis de parler des industriels. Il évoque les accusations de collusion. Il indique que la collaboration avec les industriels est nécessaire et bénéfique pour le bien de la population. Il s'agit d'un engagement sur le long terme. Il faut travailler de façon formelle et transparente avec les industriels, individuellement ou sous forme de parties prenantes syndiquées. Il note l'absence de l'invité du LEEM et explique qu'il s'agit d'une partie prenante « un peu isolée » de l'ensemble des partenaires. Il s'engage à formaliser la présence d'autres invités dans les prochaines semaines (représentants des prescripteurs, représentants des pharmaciens, représentants des patients).

M. MARANINCHI clôt son propos. Il indique qu'il voulait montrer dans quel état d'esprit l'AFSSAPS veut renforcer son travail et sa mission. Il est convaincu de rétablir la confiance et de déboucher sur une meilleure performance.

Il indique qu'il reviendra plus tard dans la réunion pour saluer les collègues de la pharmacovigilance.

M. VITTECOQ indique que l'image de la commission est très austère. Son astreinte à la confidentialité l'oblige à peu communiquer. « Travailler pour le bien » est pour lui essentiel. Refaire la cohérence de « tout ce qui tourne autour du médicament » est essentiel. Il faut rapprocher l'AMM bénéfice/risque de la pharmacovigilance, de l'Europe et du monde. Il indique que ces liens existent, mais qu'il faut probablement plus les ancrer. Durant les dix dernières années, l'agence a souffert d'un éclatement lié à sa montée en charge. Il espère que le problème lié au Médiateur va au moins faire apparaître ces liens.

Il évoque le devoir de confidentialité. Au sujet du verbatim, il indique qu'il est pour la transparence et qu'il ne serait pas choqué si les débats de la commission étaient filmés. Il indique avoir été affecté des suites de la dernière commission. Dès le lendemain, le Figaro avait annoncé les résultats de la commission. Il se demande comment on peut allier la confidentialité et le verbatim. Il fait remarquer que le verbatim peut amener certains experts à être stigmatisés par les industriels. Il indique que ce sujet doit être discuté parce que certains membres pourraient ensuite refuser de participer à la commission.

M. MARANINCHI remercie les membres de la commission de respecter la confidentialité et fait remarquer que celle-ci n'est jamais totale. Il indique que l'important c'est la décision finale. Le fait que la presse sache avant tout le monde les résultats de la commission est agaçant. Il évoque certaines communications par SMS entre les membres des commissions et les parties intéressées.

Il rappelle l'obligation de confidentialité sur les débats de la commission. Si le débat est retranscrit en verbatim, chaque intervenant sait que sa parole sera retranscrite. Chaque membre aura le droit de garder son anonymat s'il le souhaite. Il indique cependant qu'il ne s'agit que de débats suivis de votes. La commission propose et, ensuite, l'AFSSAPS prend des décisions sur ces propositions. Il évoque le débat actuel sur la protection des experts des comités de lecture et indique qu'il est normal qu'on les protège des attaques personnelles par le biais des avocats. Le cas présent est différent, s'agissant d'une commission nommée dont les membres sont connus. Il conseille aux membres de pondérer leur expression avec sagesse et fermeté.

Concernant le filmage des débats, il indique que tout ne sera pas filmé « parce que c'est du bling-bling ». On ne va pas scénariser, on va organiser. Si on veut que le débat soit utile à ceux qui vont le regarder, il faut qu'il soit organisé auparavant (fixer les temps de parole, fixer les prises de position, faire parler des parties prenantes, faire parler des usagers). Il serait dommageable que sous le prétexte de la transparence on montre « tout et n'importe quoi », ce qui n'illustrerait pas la réalité d'un débat. Tout débat ne mérite pas d'être montré. Le verbatim a l'avantage de tout retranscrire y compris ce qui pourrait paraître ennuyeux. La commission prend de nombreuses décisions importantes qui engagent sur l'accès aux biens de santé.

Le film concernera uniquement les situations contradictoires et de débat et suppose une bonne préparation. Il étudiera avec M. VITTECOQ comment cela peut être organisé en fonction d'ordres du jour « calculés à l'avance ». M. MARANINCHI tient à ce que les ordres du jour soient maîtrisés et non subis. Il souhaite qu'un test de préparation d'un débat filmé soit effectué d'ici un mois. Lors d'un débat filmé, les intervenants seront évidemment identifiés et leurs prises de position connues. Il voudrait que l'on arrête de dramatiser les prises de positions contradictoires, un débat est contradictoire et c'est sa raison d'être. C'est aussi la raison d'être des commissions. Il conseille aux intervenants d'être plus factuels dans leur manière de s'exprimer. Il insiste pour que le débat soit organisé auparavant pour éviter l'anarchie qui n'illustrerait pas la profondeur des débats.

M. LECHAT rappelle que le non-respect des règles de confidentialité est extrêmement mal vécu. La transcription dans le Figaro des résultats de la commission a consterné les membres. Le Code de Santé publique punit de deux ans d'emprisonnement et de 20 000 euros d'amende le non-respect des règles de confidentialité des débats en commission.

M. MARANINCHI indique qu'en temps de crise, les fuites sont inévitables. Il indique en être victime au quotidien. Ces fuites s'arrêteront quand l'agence structurera l'approche.

M. VITTECOQ confirme les propos de M. LECHAT. Le non-respect de la confidentialité est très sévèrement puni par la loi. Il demande si M. MARANINCHI sera présent plus tard.

M. MARANINCHI le lui confirme.

M. VITTECOQ indique qu'il s'agit d'une séance particulière puisqu'il était prévu de faire une réunion mixte AMM / pharmacovigilance, compte tenu de l'ordre du jour. Cependant, les autorités supérieures, dont la

Direction générale de la santé, ont fait un rappel à l'ordre en indiquant que les commissions mixtes n'étaient pas autorisées. Pendant que la commission d'AMM se réunit, la commission de pharmacovigilance discute de deux dossiers. Elle viendra ensuite donner les résultats des débats sur les produits en question. Les industriels viendront s'exprimer. La pharmacovigilance se retirera et l'AMM votera. Il souhaite donc que la première partie de la réunion se déroule rapidement. Il rappelle que, dans l'éventualité du prolongement de la réunion en seconde partie, un quorum est requis pour voter. Il demande donc aux membres de rester au moins jusqu'à 13 heures.

M. MORELLE indique que les listings des conflits d'intérêts pour chaque produit sont à la disposition de chacun et que cela sera le cas à chaque commission. Ainsi, chacun saura qui doit quitter la commission pour chaque dossier traité.

M. VITTECOQ explique la signification des chiffres dans le tableau : 0 : pas de conflit ; 1 : conflit d'intérêts mineur ; 2 : conflit d'intérêts majeur, ce qui signifie « obligation de sortie de la salle ».

M. LECHAT demande qui doit sortir de la salle pour le premier dossier à traiter.

M. VITTECOQ indique que toutes les personnes ayant un conflit d'intérêts ont été prévenues mardi par mail. Le prochain dossier concerne les laboratoires Servier et Biogaran. M. DETILLEUX, M. CLAUDE et M. TILLEMENT doivent sortir de la salle. Il indique à Mme REY QUINIO de ne pas commencer avant que ces trois personnes ne soient sorties.

M. CLAUDE soulève la question des personnes qui ont des conflits d'intérêts par la voie indirecte de génériques.

M. VITTECOQ ne souhaite pas entrer dans ce débat. Il indique que dans l'état actuel du droit, on n'a pas de réponse juridique. Il ne fait qu'appliquer le règlement. Toutes les personnes qui ont un conflit d'intérêts, y compris par la voie d'un générique, sont obligées de sortir. Il sera vu ultérieurement si cette mesure peut être pondérée.

M. CLAUDE demande si tout le monde sort. Il connaît les conflits d'intérêts, il n'a pas besoin du listing.

M. VITTECOQ demande à M. CLAUDE de sortir.

Intervention de Madame REY-QUINIO sur un dossier en cours d'évaluation dans le cadre d'une procédure européenne – Non publiée

M. SAWAYA est invité à s'exprimer sur un contentieux. Il explique que traditionnellement, ce type de demande ne passe pas devant la commission d'AMM. Elle est soit traitée directement en interne par l'administration, soit par le biais d'un groupe de travail générique.

Le 20 mars 2009, le laboratoire MEDIPHA SANTE demande quatre AMM génériques de la spécialité de référence COTRIATEC qui est à base de ramipril et d'hydrochlorothiazide à un rapport de 5 mg / 12,5 mg. Le COTRIATEC est autorisé en France depuis août 2005.

Le 8 juillet 2009, après discussion avec le laboratoire, l'agence lui notifie son intention de rejeter la demande d'AMM. Compte tenu de la période de protection administrative des données de l'AMM de 10 ans accordée par la réglementation pour les spécialités de référence, le COTRIATEC ne pouvait être « générique ».

Le laboratoire MEDIPHA SANTE a répondu qu'une spécialité de référence de plus de 10 ans existait aux Pays-Bas. Elle se nomme TRITAZIDE et appartient au titulaire de la spécialité COTRIATEC. Cette spécialité est à base de ramipril et d'hydrochlorothiazide, mais présente un rapport différent (5 mg / 25 mg).

Ainsi le 19 octobre, après consultation de son service juridique, l'AFSSAPS prend la décision de rejeter ces demandes d'AMM, sans se référer à la commission d'AMM. L'AFSSAPS considérait qu'il s'agissait d'une « non-recevabilité administrative ». Il a été demandé au laboratoire de compléter son dossier par des essais cliniques et précliniques afin d'obtenir ces AMM.

Le laboratoire MEDIPHA SANTE a introduit un recours devant le Conseil d'Etat en décembre 2009.

Le 23 décembre 2010, le Conseil d'Etat a exposé sa décision en deux articles. Le premier article annule la décision du Directeur général de refuser ces AMM. Le Conseil d'Etat a considéré que le Directeur général devait demander l'avis de la commission d'AMM, même en cas de non-recevabilité administrative du dossier.

L'article 2 demande au Directeur général de l'AFSSAPS de re-statuer dans un délai de trois mois. Ainsi, l'AFSSAPS doit donner sa décision avant le 23 mars.

C'est la raison pour laquelle ce cas n'a pu être traité en groupe de travail et qu'il passe directement devant la commission d'AMM.

Le Conseil d'Etat a donc rappelé l'obligation prévue par le Code de la santé publique pour l'AFSSAPS de consulter la commission d'AMM avant toute décision d'octroi ou de refus de l'AMM.

La problématique de ce dossier tient d'une divergence d'interprétation de la réglementation relative à la mention de l'AMM globale.

Le Code de la Santé publique précise que lorsqu'un médicament a obtenu une première AMM, toutes les autorisations concernant les extensions de gamme (changements de dosages, formes pharmaceutiques, etc.) sont considérées comme faisant partie d'une même AMM globale. La première AMM constitue le point de départ de la période de la protection administrative de 10 ans aux AMM suivantes.

Le laboratoire MEDIPHA SANTE considère que le COTRIATEC est une extension de gamme du TRITAZIDE. Le laboratoire considère donc que les deux produits appartiennent à cette même AMM globale.

L'AFSSAPS considère que le COTRIATEC n'est pas une extension de gamme, car il ne s'agit pas d'une AMM globale. La notion d'AMM globale doit s'exercer au sein d'un même état membre.

Le Conseil d'Etat a statué uniquement sur la forme. Il a considéré qu'il y avait un vice de forme (absence de consultation de la commission d'AMM) et a annulé la décision. Il n'a pas statué sur le fond. En revanche, le Conseil d'Etat a lancé des pistes par la voie de son rapporteur public qui a étudié le dossier (verbatim) :

« Nous ne cherchons donc pas à trancher aujourd'hui cette question qui est délicate et ceci justifie amplement que des pharmaco-chimistes s'y intéressent. »

Le rapporteur public se référait donc à la commission d'AMM. Il s'est ensuite adressé aux juges du Conseil d'Etat :

« Vous avez dans le passé jugé de telles décisions d'AMM globale, mais uniquement dans le cadre d'un même principe actif, quand il s'agissait d'un dosage différent. Vous n'avez jamais jugé le cas d'une association de principes actifs ».

Le rapporteur se demandait enfin si le changement de rapport entre les deux principes actifs n'était pas de nature à changer le profil d'efficacité/sécurité du produit. Il en a conclu que la commission de l'AMM aurait dû être consultée.

C'est pour cette raison que l'avis de la commission d'AMM est sollicité. La commission est sollicitée sur trois questions :

Première question : est-il utile d'entendre les arguments du laboratoire avant que la commission ne se prononce ?

M. PRUGNAUD indique que la réponse à la première question dépend des deux autres questions. Au vu de l'exposé de M. SAWAYA, il estime qu'il n'est pas nécessaire d'entendre le laboratoire.

M. DIQUET aimerait savoir si la demande du laboratoire porte sur une présentation d'arguments juridiques ou pharmaco-clinico-thérapeutiques.

M. SAWAYA pense que la majorité des arguments sera juridique. Il est cependant persuadé que d'autres arguments seront avancés, afin de répondre aux questions du Conseil d'Etat.

M. DIQUET indique que le domaine juridique n'est pas du ressort de la commission.

M. SAWAYA reprend l'exposé des questions.

Deuxième question : La commission d'AMM considère-t-elle que la modification du rapport dans lequel deux principes actifs sont présents dans une spécialité puisse avoir des effets sur l'efficacité ou les dangers éventuels de cette spécialité ?

M. SAWAYA explique que le Conseil d'Etat se demande pourquoi la spécialité existe aux Pays-Bas et en France dans des dosages différents.

Il précise qu'il ne s'agit pas d'un eurogénérique. Il s'agit de la même spécialité de référence. Le COTRIATEC est commercialisé en France à un rapport de 5 mg / 12,5 mg. La même spécialité est commercialisée dans les autres pays européens avec un dosage différent.

M. PRUGNAUD rappelle que les essais cliniques d'un « combo » se font vis-à-vis des principes actifs séparés à des doses proportionnelles au rapport du combo. Les essais cliniques sont menés d'afin obtenir une autorisation sur le combo. Dans le cas présent, les deux spécialités ne présentent pas les mêmes rapports. Ainsi, les essais cliniques n'ont pas été faits dans les mêmes rapports de principes actifs.

M. SAWAYA rappelle qu'il y a eu une harmonisation européenne pour l'ensemble des produits par la l'EMA. Les RCP sont harmonisés pour ces produits. Les produits sont identiques au niveau des indications et des contre-indications. Il s'agit du même RCP, mais à des dosages différents.

Le dosage de 25 mg d'hydrochlorothiazide inquiète **M. THERY**. Deux comprimés par jour représentent ainsi 50 mg, ce qui est considérable. On essaie justement de réduire les doses d'hydrochlorothiazide en raison des hypokaliémies et des effets sur le diabète. Il explique que tous les dosages à 25 mg avaient pratiquement tous été supprimés.

M. SAWAYA précise qu'il ne s'agit pas d'autoriser des génériques de 5 mg / 25 mg en France. La référence française sera gardée, ainsi que les génériques qui s'y réfèrent.

M. PRUGNAUD estime que si le dosage à 25 mg induit des risques supplémentaires, la commission doit en tenir compte. C'est le rôle de la commission d'AMM.

M. LIARD indique qu'un aspect du débat lui échappe. La position de l'AFSSAPS est de dire qu'une AMM globale est du ressort national. Or, le présent cas semble impliquer que l'AMM globale est du ressort européen. Il se demande si l'AFSSAPS a changé d'avis à ce propos ou si le Conseil d'Etat a statué sur ce point.

M. SAWAYA répond que le Conseil d'Etat n'a pas statué sur ce point. En revanche, il a déjà statué en faveur du positionnement générique pour des spécialités avec un principe actif unique (quel que soit le dosage).

En l'espèce, il s'agit du premier cas d'association sur lequel le Conseil doit statuer. Les spécialités présentent des rapports de principes actifs différents. Le Conseil se demande si le raisonnement doit changer en fonction.

M. BARRE indique que la commission est d'accord sur le fait que les deux dosages proposés n'ont pas effectivement le même effet. Il est gêné par le fait que le RCP est identique pour les deux dosages au niveau européen. Il pense que le laboratoire MEDIPHA SANTE usera de cet argument pour justifier sa demande.

M. BERGMANN explique que lorsque les patients sont traités avec un combo, les dosages varient beaucoup.

Il a l'impression d'être pris en otage dans deux combats : le combat juridique qu'il ne comprend pas et le combat entre « génériqueurs » et princeps.

Il explique que les objectifs sont des objectifs marketing. Or, il est fait état d'arguments pharmacologiques et d'arguments juridiques. Il ajoute que lorsqu'il ne comprend pas il s'abstient.

Mme DENNINGER estime que la pharmacie détient les poids et les mesures. « Le dosage est plus important que le papier ».

M. VITTECOQ revient sur l'inquiétude de M. THERY au sujet des dosages d'hydrochlorothiazide à 25 mg. Il lui fait remarquer que le passage du dosage de 25 mg à 12,5 mg est un progrès.

M. LECHAT indique qu'en réalité, il s'agit d'un problème purement juridique. La demande porte essentiellement sur la différence de dosage. Selon les propos de M. SAWAYA, la demande d'un génériqueur basée sur un princeps à un dosage différent serait acceptée lorsqu'il s'agit d'un produit à principe actif unique. M. LECHAT ne voit aucune raison juridique qui interdirait de suivre le même raisonnement s'agissant d'un combo.

M. SAWAYA explique que l'AFSSAPS était encline à accepter ce produit au niveau interne. Il a été raisonné en termes d'AMM globale interne.

Il est d'accord avec M. LECHAT. Cependant, il ne fait que transmettre la question posée par le Conseil d'Etat.

M. VITTECOQ résume la situation. Il s'agit d'accepter un générique basé sur un princeps à un dosage différent. L'argument du laboratoire est que le princeps existe depuis plus de dix ans aux Pays-Bas. Le laboratoire voudrait que le raisonnement juridique applicable à un produit à composé unique soit appliqué. Il ne voit pas comment la commission pourrait s'y opposer.

Il voudrait qu'on lui confirme que seuls les dosages 5 mg / 12,5 mg seront en circulation en France.

M. SAWAYA le lui confirme.

M. LECHAT indique qu'il s'agit d'un problème d'interprétation de la limite des 10 ans par rapport à une AMM extranationale sur un combo. Jusqu'à présent, cela n'a été fait que pour des produits à composé unique.

M. VITTECOQ fait remarquer que ce cas d'abstraction de la période des 10 ans peut faire jurisprudence.

M. SAWAYA lui explique que dans tous les cas, la règle des 10 ans devra être appliquée dans au moins un pays d'Europe.

M. VITTECOQ lui indique qu'il existe de nombreux cas potentiels de ce type.

M. SAWAYA lui répond que cette règle est déjà couramment appliquée.

M. LECHAT indique que s'il y a bioéquivalence, le cas du combo ne diffère pas de celui princeps simple.

M. SAWAYA explique que la bioéquivalence sera bien effectuée sur le dosage 5 mg / 12,5 mg.

Mme GAYOT demande si on peut le génériquer.

M. SAWAYA lui répond qu'il s'agit de la troisième question.

M. LECHAT explique que la demande avait été refusée parce qu'il s'agissait d'un princeps au Pays-Bas.

M. SAWAYA ajoute qu'il a été considéré que la demande n'était pas une extension de gamme.

M. LECHAT indique que la commission considère qu'il s'agit d'une extension de gamme.

M. ROUVEIX demande si la situation est la même dans d'autres pays. Il avait compris que seule la France avait le dosage à 12,5 mg.

M. SAWAYA lui confirme que c'est bien le cas. La première AMM a été donnée aux Pays-Bas, il y a plus de dix ans.

M. LIARD s'étonne que l'avis de la commission soit demandé à ce sujet. Il s'agit d'un débat purement juridique. Il se déclare incompétent dans ce domaine.

M. DOUCET se demande si, en tant que commission d'AMM, il faut uniquement raisonner sur un plan scientifique ou raisonner avec les aspects juridiques et réglementaires en arrière-plan. Il demande si un changement de fonctionnement de la commission d'AMM est prévu.

M. VITTECOQ indique qu'à partir du moment où la commission d'AMM est un élément central du monde du médicament, les ordres du jour devront être allégés. L'exposé de M. SAWAYA laisse entendre que ce genre de cas va se multiplier. Il faudra discuter de cette question avec le directeur général.

Dans ce contentieux, le Conseil d'état a sollicité la commission d'AMM. Pratiquement, la commission pourrait donner son avis très rapidement. Il fait remarquer que ce dossier ne présente aucun problème scientifique ni pharmacologique. Tout est juridique.

A la première question, il répond qu'il n'est pas nécessaire d'entendre le laboratoire, à moins que le laboratoire n'insiste auprès du directeur général.

M. LECHAT pense qu'il faut surtout répondre à la troisième question, qui est le fond du débat. A la deuxième question « La commission d'AMM considère-t-elle que COTRIATEC puisse être considéré comme une extension de gamme de TRIAZIDE ? », il lui semble que la commission a répondu favorablement.

M. VITTECOQ le lui confirme.

M. LECHAT « La demande d'AMM des spécialités (...) peut-elle être positionnée en tant que générique de la spécialité de la référence COTRIATEC ? ». Il lui semble que la réponse de la commission est oui.

M. VITTECOQ le lui confirme.

M. MORELLE indique qu'il avait compris que deux personnes voulaient s'abstenir. Il demande si la décision est prise à l'unanimité.

M. VITTECOQ demande si quelqu'un veut s'abstenir.

M. BERGMANN indique qu'il « perdrait son âme » si les combats juridiques avaient lieu au sein de la commission.

M. VITTECOQ invite la commission à voter sur les trois questions.

M. GUEHO aimerait connaître le « poids » de la commission d'AMM sur le plan juridique. Une décision a déjà été prise par l'agence et a été revue par le service juridique. C'est ce qui a amené le débat devant la commission. Le problème va se présenter constamment si une position de refus est maintenue malgré l'avis favorable de la commission.

M. LECHAT explique que l'avis de la commission sera transmis au directeur général qui décidera. La commission d'AMM est simplement consultée.

M. RICHE indique qu'indépendamment des réponses « oui », « non » et abstention, il est aussi possible de ne pas prendre part au vote parce qu'on ne sent pas concerné par ce genre de débat.

M. VITTECOQ invite la commission au vote.

M. DIQUET considère que la question sur l'extension de gamme ne concerne pas l'AMM. Cependant, sur la question du générique, la commission peut scientifiquement considérer qu'il ne s'agit pas d'un générique.

M. SAWAYA précise qu'il s'agit d'un générique de la référence française qui a le même dosage.

M. BIOUR aimerait savoir si le statut est national ou européen.

M. SAWAYA lui répond qu'il s'agit d'un statut national.

M. BIOUR s'interroge également sur le statut du combo.

M. SAWAYA explique qu'il ne s'agit pas d'un eurogénérique, mais un générique du COTRIATEC français. Il aura le même dosage et sera bioéquivalent.

M. GUEHO indique que le laboratoire princeps peut attaquer cette décision. Il peut considérer qu'il ne s'agit pas d'un générique, car son AMM en France date de moins de 10 ans.

M. SAWAYA lui répond qu'on ne peut empêcher le laboratoire princeps d'attaquer la décision. Cependant, l'AFSSAPS est aussi attaquée par l'autre laboratoire. Le risque juridique est donc le même.

M. GUEHO précise que, normalement, il faudrait mettre « extension de gamme » et faire la référence avec la réglementation qui définit l'extension de gamme, et idem pour le générique.

M. DOUCET lui répond que cela n'est pas du ressort de la commission.

M. GUEHO lui indique qu'il s'agit du même problème que « tout à l'heure ».

M. VITTECOQ lui explique que le dossier reviendra probablement devant la commission avec quelques éclaircissements.

M. CLAUDE indique qu'il vote favorablement. Dans un esprit simplificateur, le Conseil d'Etat demande que le dossier passe devant la commission d'AMM. La commission se prononcera et « qu'ils se démerdent après ».

M. VITTECOQ invite M. SAWAYA à poursuivre sur le sujet suivant pendant que le vote se déroule.

M. SAWAYA explique que la définition du générique est une définition européenne. La spécialité générique est une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en substance active, la même forme pharmaceutique et une bioéquivalence démontrée par rapport à la référence.

Toutes les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Par exemple, un comprimé à libération immédiate peut être générique d'une gélule à libération immédiate. De nombreux produits sont dans ce cas et sont répertoriés comme génériques.

Cela signifie aussi que les formes à libération modifiée sont exclues. Ainsi, une gélule à libération modifiée n'est pas considérée comme un générique d'un comprimé à libération modifiée. Cela excluait certaines spécialités de la substitution et créait un « manque à gagner » pour la Sécurité sociale.

En 2009, une loi a été votée à l'Assemblée nationale. Cette loi indique que les spécialités se présentant sous une forme pharmaceutique orale différente à libération modifiée peuvent être inscrites au répertoire à condition qu'elles remplissent certains critères (identité quantitative et qualitative des substances actives et bioéquivalence démontrée par rapport à la référence).

En pratique, ces demandes sont évaluées comme des dossiers génériques. Ils ne sont pas autorisés s'il n'y a pas de bioéquivalence démontrée avec la spécialité de référence.

M. VITTECOQ pense que si la comparaison peut être faite en termes de bioéquivalence, il s'agit de génériques.

M. SAWAYA lui répond que ce ne sont pas des génériques parce qu'ils ne répondent pas à la définition du générique.

M. VITTECOQ explique que si les produits sont comparables, ils sont génériques.

Mme GAYOT aimerait connaître ce qui les différencie des génériques, excepté la terminologie.

M. SAWAYA précise que rien ne les différencie des génériques et indique que s'ils ne sont pas inscrits au répertoire, il ne peut y avoir de substitution. D'après la loi, le directeur général décide de cette inscription au répertoire, après avis de la commission d'AMM.

M. VITTECOQ fait observer que si le produit est similaire, il peut être inscrit au répertoire des génériques.

M. SAWAYA explique que ces spécialités ont été évaluées comme des spécialités génériques. Elles ont eu des AMM parce qu'elles ont démontré la bioéquivalence par rapport à la référence.

Il propose à la commission de les accepter en tant que spécialités substituables.

M. VITTECOQ estime que tout le monde est d'accord et qu'il n'est pas nécessaire de voter.

M. SAWAYA précise que la demande concerne des spécialités à base d'esomeprazole substituables à l'INEXIUM et une spécialité à base d'alfuzosine substituable au XATRAL.

Mme DEGUINES aborde le sujet des dossiers étudiés par le groupe de travail neurologie psychiatrie et antalgie.

CELANCE : il s'agit d'un arrêt de commercialisation pour un dérivé ergoté (traitement de la maladie de Parkinson). Une lettre a été envoyée aux prescripteurs. Le produit ne sera plus disponible début mai.

MODIODAL : il s'agit d'un arbitrage européen dans l'évaluation du bénéfice/risque, achevé en janvier 2011. Ce produit avait trois indications en France : la narcolepsie, l'hypersomnie idiopathique et la somnolence résiduelle dans le SAOS (Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil) traité par PPC (pression positive continue). L'évaluation européenne a été lancée par les autorités anglaises en raison d'un mésusage très important et des effets indésirables neuropsychiatriques et cutanés.

Suite à l'arbitrage, seule la narcolepsie a été gardée dans les indications. Plusieurs demandes du centre de référence et de l'association des patients narcoleptiques et hypersomniaques ont été enregistrées en faveur de l'indication hypersomnie idiopathique.

M. VITTECOQ indique que certains prescripteurs disent qu'il va y avoir « un trou ». Il aimerait connaître les recommandations qui accompagnent cette mesure. Il craint que ne se développe une utilisation hors AMM.

Mme DEGUINES indique que les experts ont été informés et que le groupe travaille sur le sujet depuis le début. Le problème est que l'hypersomnie idiopathique est une maladie orpheline, donc avec très peu de patients. Les études contrôlées ont uniquement porté sur 6 patients. Ainsi, il était très difficile de défendre le dossier devant la commission d'évaluation européenne.

Le groupe recherche une solution. Des réunions sont prévues avec la firme, les experts et des méthodologistes afin de mettre rapidement en œuvre une étude portant sur un petit nombre de patients. En attendant, il pourrait s'agir d'une utilisation hors AMM, avec une prescription uniquement par les centres de sommeil et de référence.

M. VITTECOQ demande s'il s'agit d'une sorte de PHRC qui serait réservé aux centres de référence, pour essayer d'aboutir sur une modification de l'AMM. Il croit comprendre que les pays européens étaient contre l'indication par manque de preuve.

Mme DEGUINES le confirme et indique qu'excepté l'agence, personne n'est vraiment « monté au créneau » pour défendre cette indication. L'évaluation européenne a estimé qu'il n'y avait pas assez de preuves d'efficacité.

M. VITTECOQ demande s'il y a une discussion avec la DGS et la haute autorité de santé sur le vide qui est créé.

Mme DEGUINES lui indique que cette discussion est en cours.

M. VITTECOQ propose que la question soit revue en commission d'AMM. Elle n'est pas résolue.

M. DETILLEUX relève que la note fait état d'un important mésusage ; notamment dans le milieu étudiant où ce médicament a une certaine « notoriété ». Ne serait-il pas prudent de s'inquiéter des sources de ce mésusage ? Comment se le procure-t-on en France ? Est-ce que certains prescripteurs sont complaisants ? Il faudrait réagir à temps contre les prescriptions complaisantes.

Mme DEGUINES indique que le mésusage est relativement limité en France. Les patients peuvent se procurer le médicament sur internet. Ce médicament est uniquement prescrit par les spécialistes (neurologues, centres du sommeil).

Mme CAVALIER confirme la source internet et explique qu'il s'agit d'un médicament d'exception qui est remboursé en fonction du respect des indications. Ou alors, certains patients qui ne se le font pas rembourser.

M. CLAUDE indique qu'il a travaillé sur ce produit. Il n'y a pas vraiment de mésusage significatif en France, excepté chez les chauffeurs routiers. Aux Etats-Unis et en Australie, l'usage du médicament est conseillé aux chauffeurs routiers pour éviter de s'endormir au volant. Il est considéré en Australie comme étant l'un des médicaments qui permettent de réduire l'accidentologie des chauffeurs routiers.

En France, les chauffeurs routiers, qui traversent l'Europe, peuvent facilement s'en procurer et éventuellement les dispenser autour d'eux, voire les revendre. C'est aussi le cas des hommes d'affaires qui voyagent à travers le monde.

M. VITTECOQ lui demande si le médicament est utilisé par les militaires.

M. CLAUDE le confirme. Il indique que le MODAFINIL était inclus dans les trousseaux donnés aux soldats engagés dans la Guerre du Golfe.

M. BOUR indique qu'il a participé à une évaluation l'année dernière. Les militaires, après s'être beaucoup intéressés au médicament, se sont méfiés de celui-ci, notamment de ses effets de fin de dose. L'usage a donc été restreint, puis supprimé.

M. CLAUDE indique que le MODAFINIL est un produit dopant.

M. MORELLE expose les résultats du vote concernant le ramipril et l'hydrochlorothiazide.

Vote : 8 voix pour, 19 abstentions, 1 contre : la commission d'AMM s'abstient.

M. DE VERDELHAN souhaite soumettre à l'avis de la commission d'AMM un document d'information des patients sur les effets indésirables des médicaments dopaminergiques.

Il rappelle que le document a été élaboré suite :

- aux recommandations du Livre Blanc Parkinson rendu par les associations de patients au ministre de la Santé en avril 2010 ;
- à la saisine de l'AFSSAPS par la DGS concernant l'élaboration d'un document qui permet de sensibiliser les malades et leur entourage aux risques des traitements médicamenteux, et plus particulièrement des traitements dopaminergiques.

Un groupe de travail ad hoc a donc été réuni avec des experts externes (spécialistes en neurologie) et internes (PTC , pharmacovigilance), plusieurs associations de patients et la HAS.

Le groupe de travail voulait élaborer un document qui s'inscrivait dans la même série que les documents précédemment diffusés par l'AFSSAPS. Il s'agit d'un dépliant de 4 pages centré sur la prise en main du traitement avec les effets indésirables les plus fréquents et une sensibilisation particulière sur les comportements compulsifs.

Ce document sera diffusé le 11 avril à l'occasion de la journée mondiale de la maladie de Parkinson. Il sera ensuite relayé par les associations de patients, la Fédération française de neurologie et l'Ordre national des pharmaciens (distribution aux patients en pharmacie d'officine).

M. VITTECOQ propose de ne pas rentrer dans le détail. Il invite les membres de la commission à adresser leurs commentaires par mail à M. MORELLE.

M. DE VERDELAN insiste sur le fait que les commentaires doivent lui parvenir rapidement.

M. VITTECOQ propose que l'envoi des commentaires se fasse jusqu'à lundi. Le document sera considéré comme approuvé si aucun commentaire n'est fait d'ici là.

M. THERY revient sur le « dossier étudié par le groupe de travail cardio thrombose ». Il rappelle que la théophylline a été retirée du commerce il y a environ 15 ans. Il s'étonne que la théophylline soit ajoutée.

M. VITTECOQ indique que la théophylline est retirée et non ajoutée.

M. DIQUET indique un problème de vocabulaire (abusé, désabusé).

Au sujet des immunoglobulines anti-rougeole, **Mme DUMARCET** explique que le cadre est celui des protocoles thérapeutiques temporaires.

En 2005, un plan rougeole a identifié les populations à risque pour lesquelles il faut mettre en œuvre une antibioprofylaxie (les femmes enceintes non vaccinées et sans antécédents de rougeole, les immunodéprimés et les petits enfants non protégés par les anticorps de leur mère).

Ces personnes doivent être protégées. La première solution est la vaccination dans les 72 heures. Cependant, comme il s'agit d'un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les immunodéprimés. Les immunoglobulines en une prise sont une alternative et font d'ailleurs l'objet de recommandations internationales.

La première étude (japonaise) est une étude de doses. Des immunoglobulines ont été données avec des quantités d'unités d'anticorps différentes (16, 33 ou 40). Le groupe de patients ayant reçu 13 à 15 unités d'anticorps par kilogramme a bien été protégé. Le groupe de travail anti-infectieux (GTA) s'est fixé sur cette dose d'unité par kilo pour conduire la suite de la réflexion.

En France, aucune spécialité d'immunoglobulines n'est indiquée pour la prophylaxie de la rougeole. C'est pour cela que le cadre est restreint aux protocoles thérapeutiques temporaires.

Les firmes n'ont pas l'obligation de spécifier dans leurs lots le taux d'anticorps anti-rougeole. En effet, ce taux est très variable. Comme il s'agit d'extraction humaine, le taux dépend de la population qui a été prélevée.

Mme DUMARCET présente les immunoglobulines disponibles en France. Les trois premières (sur la diapo) présentent un taux d'anticorps anti-rougeole qui est spécifié dans l'AMM (TEGELINE, PRIVIGEN, GAMMAGARD). Cependant, ce taux a été spécifié au moment de la délivrance de l'AMM. Cela veut dire qu'en 2011, ce taux n'est pas garanti dans les lots en circulation.

Mme DUMARCET explique le processus de calcul des doses en fonction des différents produits (TEGELINE, GAMMAGARD, SANDOGLOBULINE, PRIVIGEN, CLAIRYG, OCTAGAM).

Elle fait remarquer la grande variabilité des taux d'anticorps en fonction des années.

Elle revient sur SANDOGLOBULINE (qui dispose également d'une AMM en Allemagne). Ce produit dispose dans son AMM allemande de l'indication « prophylaxie de la rougeole » et propose une dose de 50 mg/kilo, soit 12 à 21 unités d'anticorps par kilo. Or, l'étude japonaise indiquait 15 unités par kilo pour une bonne protection. Entre 2009 et 2010, le taux d'anticorps varie entre 235 et 430 unités par gramme d'immunoglobulines. Il y a donc une grande variabilité, mais les taux sont assez élevés. Or, il avait été dit que le taux d'anticorps anti-rougeole dans les immunoglobulines diminuerait dans le temps, car la rougeole touche de moins en moins de personnes. En effet, les taux d'anticorps sont plus élevés chez les personnes qui ont réellement contracté la maladie que chez les personnes vaccinées. Cette diminution n'est probablement pas reflétée par SANDOGLOBULINE.

Le GTA a décidé de mettre en œuvre une prophylaxie chez les patients à risque. Il restait donc le choix de l'immunoglobuline. Fallait-il se limiter aux trois immunoglobulines dont les taux sont indiqués dans l'AMM, à quelle dose ? La décision du GTA a été de cibler « fort » pour s'assurer de « faire les choses bien » et de prendre la dose minimale indiquée dans le RCP concernant les déficits immunitaires primitifs (400 mg/kilo). Mme DUMARCET fait observer que le groupe de travail a pris une marge très importante.

Mme DUMARCET demande à la commission de donner son avis, d'une part, sur le fait de se limiter aux trois immunoglobulines (TEGELINE, GAMMAGARD et SANDOGLOBULINE) et, d'autre part, sur le fait de « tabler fort » en attendant que les laboratoires se prononcent. Elle note au passage qu'il serait bénéfique que SANDOGLOBULINE (AMM en Allemagne, même produit qu'en France) fasse une démarche en France pour garantir un taux en anticorps anti-rougeole et faire un ajustement de posologie en fonction de ce taux.

Il est nécessaire de prendre une décision rapidement, car, d'une part, on est en pleine épidémie de rougeole et, d'autre part, la production d'immunoglobuline est en flux tendu.

La commission veut-elle suivre le GTA (trois immunoglobulines et 400 mg/kilo) ? La commission propose-t-elle autre chose ?

M. POLACK pense qu'il ne serait pas logique de mettre une dose aussi élevée, compte tenu de la tension actuelle sur le marché des immunoglobulines. S'agissant des produits pour lesquels des indications sont données, les doses nécessaires sont beaucoup plus faibles. Compte tenu de la pénurie, choisir une dose aussi élevée peut être préjudiciable à certains patients qui peuvent se retrouver en déficit de produit.

M. VITTECOQ aimerait savoir s'il y a une pénurie à l'heure actuelle.

Mme CHOCARNE précise qu'il ne s'agit pas d'une situation de pénurie, mais d'une situation de tension forte.

M. GAUZIT explique le raisonnement du GTA. La mise en œuvre de la prophylaxie concerne un nombre limité de patients. De plus, il est impossible de savoir si la composition du produit est constante. Enfin, il y aurait un problème au niveau de la vérification des lots et il se pourrait donc que les lots, eux-mêmes, ne soient pas homogènes.

Au vu de la gravité de l'épidémie et de son évolution rapide chez les petits enfants, le raisonnement bénéfique/risque en termes de sécurité a conduit à choisir la dose la plus importante.

M. PRUGNAUD indique que la mesure lot à lot du taux d'anticorps anti-rougeole n'est généralement pas faite lors de la libération. Il est donc impossible de connaître précisément le taux d'anticorps anti-rougeole dans chacun des lots. Les données scientifiques permettent d'établir une certaine fourchette, ce qui explique la variabilité des chiffres exposés. Cela dépend aussi des dons de sang et naturellement des patients donneurs, facteur qui ne peut être maîtrisé.

M. GAUZIT ne comprend pas pourquoi la vérification des lots n'est ni systématique ni obligatoire.

M. PRUGNAUD explique que les lots sont libérés selon les critères de la pharmacopée européenne qui indique que la vérification porte sur au moins un anticorps antibactérien et un anticorps antiviral. Le choix n'a pas été fait sur les anticorps viraux pour la rougeole. Cela a été fait sur l'hépatite B.

En revanche, dans les études de stabilité des produits, on ne se contente pas d'un seul antibactérien ou d'un seul antiviral.

Au moins trois antiviraux et deux antibactériens sont requis. Cette méthode est valable pour la rougeole, mais ne le serait pas pour la varicelle.

Il ne se prononce pas sur le dosage et laisse cette tâche aux spécialistes.

M. PRUGNAUD indique que la France n'est pas en situation de pénurie en ce qui concerne les immunoglobulines. 90 % des approvisionnements se font à partir du LFB. En effet, il est demandé depuis 1993 d'avoir une industrie qui permette de soutenir une couverture nationale. Pour l'instant, il n'y a pas de situation de tension malgré l'« arrêt » d'OCTAGAM durant six mois.

Il trouve que se limiter aux trois immunoglobulines qui ont leurs taux indiqués dans le RCP est un peu restrictif. Par contre, la démarche qui consiste à demander aux firmes un suivi des taux est intéressante. Cela permettrait d'envisager de retenir toutes les immunoglobulines. Il faut faire en sorte d'avoir un large choix tout en s'assurant des taux dans chaque produit.

M. GAUZIT explique que la démarche consiste à demander aux industriels de préciser les taux quand ceux-ci n'étaient pas indiqués. Les produits retenus sont pour l'instant les trois premiers. On retiendra aussi les produits pour lesquels ces taux seront ultérieurement donnés.

M. PRUGNAUD indique qu'au vu de la tension sur le marché, le groupe de travail devrait examiner la possibilité d'inclure le taux d'immunoglobulines dans les critères de libération.

M. GAUZIT indique que les laboratoires ont répondu assez rapidement sur la question des taux.

Mme DUMARCET explique que les unités garanties sont mentionnées dans l'AMM pour les trois premiers produits. Concernant les deux derniers produits, les fourchettes ont été fournies par les firmes en réponse à la demande du GTA. Cependant, ces fourchettes ne sont pas garanties.

M. VITTECOQ demande si TEGELINE est le meilleur produit.

M. GAUZIT confirme que TEGELINE est le meilleur et ajoute qu'au regard du raisonnement suivi, les deux autres produits peuvent aussi être retenus.

M. VITTECOQ demande si, dans la recommandation, les taux indiqués concernent les lots qui sont libérés à l'heure actuelle.

Mme DUMARCET précise que pour les trois premiers, il s'agit des taux au moment de l'AMM.

M. VITTECOQ explique qu'il faut que les taux actuellement garantis apparaissent dans le tableau. L'AMM date d'une époque où la vaccination était plus importante.

Mme DUMARCET explique que l'intérêt de SANDOGLOBULINE est que ce même produit a une AMM en Allemagne dans cette indication à 50 mg/kilo.

M. VITTECOQ indique qu'il s'agit d'une AMM historique.

Mme DUMARCET lui répond qu'il s'agit d'une AMM actuellement active en Allemagne pour la rougeole.

M. VITTECOQ indique qu'il s'agissait d'une époque où la vaccination de la population était beaucoup plus répandue. Le vrai problème de la rougeole ne concerne pas les immunoglobulines. Le problème est l'arrêt de la vaccination. La vaccination doit être recommandée par la HAS.

M. ARMENGAUD indique qu'il ne faut pas que cette discussion sur les immunoglobulines occulte le problème de la vaccination.

Il faudrait que les généralistes soient plus attentifs aux jeunes femmes qui envisagent d'avoir des grossesses. Il rappelle qu'actuellement, les grossesses se font à 30 ans et qu'elles sont démarrées « quand on a un F2 ou un F3 ». Les notions médicales devraient être mises en avant.

Au sujet des gammaglobulines, le volume perfusé est une donnée importante. Il y a un débit maximal à ne pas dépasser pour une bonne tolérance. Des méningites aseptiques et des hypertensions intracrâniennes ont été parfois observées avec des volumes d'immunoglobuline importants. Il faut donc privilégier les produits les plus concentrés.

Il rappelle que dans le passé, une « purée d'immunoglobuline » était administrée sans se soucier des taux d'anticorps. Aujourd'hui, il faut privilégier les produits les plus denses en anticorps afin d'avoir un volume minimum à perfuser.

M. VITTECOQ pense que la recommandation est « bien ». Il souhaiterait que le tableau reflète la situation actuelle en termes de concentrations d'immunoglobuline et que ce tableau évolue au fur et mesure des données fournies par les industriels.

Mme CHOCARNE précise qu'il n'y a effectivement pas de pénurie. Cependant, des difficultés d'approvisionnement sont relevées notamment pour TEGELINE LFB.

L'AMM d'OCTAGAM est toujours suspendue. L'évaluation de l'article 31 est en cours et ne sera pas achevée avant le mois de juin. La situation de l'approvisionnement n'est pas idéale.

SANDOGLOBULINE LYOPHYLISE est en procédure nationale en France, ainsi qu'en Allemagne. Dans le RCP allemand, il est précisé que la teneur en anticorps anti-rougeole est de 8 UI/ml. Elle se demande si cela est vérifié systématiquement. Si cela est indiqué dans le RCP, la vérification doit être systématique.

La différence de posologie entre l'Allemagne (50 mg/kilo) et la France (400 mg/kilo) l'intrigue. Elle se demande sur quelle base est fixée cette posologie.

M. GAUZIT indique ne pas pouvoir répondre. Il admet que les taux d'anticorps sont indiqués dans les AMM. Cependant, il s'agit de « vieilles » AMM. Or, les taux d'anticorps ont évolué avec les modifications de la vaccination. Comme la vérification n'est pas systématique, il est impossible de connaître les taux réels d'anticorps.

M. VITTECOQ propose de ne laisser dans le tableau que les lots dont la concentration d'anticorps est connue.

Mme DUMARCET lui explique qu'il ne s'agit pas d'une recommandation globale. Il va falloir décliner les protocoles thérapeutiques (les doses) produit par produit. Elle admet que la dose indiquée pour TEGELINE est peut-être un peu forte pour les petits enfants.

M. VITTECOQ s'interroge aussi sur les risques.

M. ARMENGAUD lui explique que la variabilité des taux ne pose pas véritablement de problème. Le problème est qu'il ne faut pas dépasser le débit maximal.

Il faudrait pouvoir demander aux laboratoires de fabriquer des lots spécifiques d'immunoglobulines anti-rougeole. Ainsi, il ne sera pas nécessaire de répertorier toutes les gammaglobulines.

M. VITTECOQ note que si la campagne de vaccination de la rougeole redémarre, le besoin en immunoglobuline va diminuer.

M. DIQUET souhaiterait que la grande variabilité des taux soit incluse dans les commentaires.

M. VITTECOQ n'est pas sûr qu'il y ait une grande variabilité des taux. Il précise qu'il s'agit juste d'une inquiétude, d'un principe de précaution.

M. PRUGNAUD indique qu'il faudrait faire un suivi lot à lot sur une période donnée pour être fixé sur la variabilité des lots.

Il sera compliqué de demander aux firmes d'indiquer le taux d'anticorps pour chacun de leurs lots, car ce taux dépend des sources d'approvisionnement. Or, avec la diminution de la vaccination, ces taux risquent de baisser.

M. GAUZIT indique que les taux d'anticorps pour SANDOglobuline varient du simple au double entre l'Allemagne et la France. C'est pour cela que la posologie la plus forte a été retenue.

M. PRUGNAUD fait remarquer que l'ensemble de ces éléments plaide pour une reprise des vaccinations.

Mme DUMARCET demande si, finalement, la dose retenue est de 400 mg.

M. VITTECOQ lui répond qu'on ne peut pas faire autrement. Il indique qu'il faudra insister sur les contraintes induites (la durée de perfusion, etc.) qui sont aussi des contraintes pour les parents.

M. MARANINCHI annonce l'arrivée de la commission de pharmacovigilance. Il demande aux membres de l'administration dont la présence n'est pas indispensable de quitter la salle afin de faire de la place à leurs collègues.

M. LECHAT indique que les discussions vont porter sur trois dossiers de réévaluation bénéfique/risque (NIMESULIDE NEXEN, NOCTRAN, PHOLCODINE).

M. VITTECOQ indique qu'il s'agit d'un débat conjoint entre les deux commissions. Ensuite la commission de pharmacovigilance quittera la salle. La commission d'AMM votera de façon souveraine.

M. CLAUDE indique qu'il a un conflit d'intérêts uniquement pour la PHOLCODINE et demande ce qu'il doit faire.

M. LECHAT lui répond qu'il peut rester dans la salle pour les deux autres produits.

M. VITTECOQ propose à M. GUEHO d'aborder le sujet des RAPPE (Rapport Public d'Evaluation) en attendant la commission de pharmacovigilance.

M. GUEHO indique qu'il s'agit d'un RAPPE Kétoprofène / Oméprazole. Il invite la commission à faire des commentaires sur ce RAPPE.

Il explique qu'il s'agit d'une des premières associations entre un AINS et un inhibiteur de la pompe à protons. Il y en avait eu une deuxième pour laquelle la France a été retirée.

Avec ce genre d'association, il y a toujours un problème de doses, de fixation des doses. C'est pour cette raison que pour le Kétoprofène / oméprazole, il a été mis dans les indications qu'il s'agissait uniquement d'un traitement de substitution et non d'un traitement de première intention.

C'est un sujet qui va revenir assez souvent.

M. VITTECOQ propose qu'à l'instar du produit pour la maladie de Parkinson, les commentaires soient envoyés à M. MORELLE au plus tard lundi.

M. GUEHO indique qu'il y a moins d'urgence, car il n'y a pas de publication. Il indique que le délai peut être prolongé à la fin de la semaine prochaine.

M. VITTECOQ invite M. GUEHO à aborder le sujet du KETUM.

M. GUEHO indique que le document à la disposition de la commission est la notification de la décision de la Commission européenne (de l'article 107). Il estime qu'un rappel de l'historique de KETUM n'est pas nécessaire, les membres de la Commission étant suffisamment au courant.

Il explique que les modifications ne changent pas grand-chose pour la France. Les mesures de minimisation du risque avaient déjà pratiquement toutes été prises en France. Il s'agit juste d'une harmonisation au niveau européen de tous les libellés, une notification administrative. En France toutes les informations figuraient déjà, le pictogramme aussi.

M. DOUCET se demande si ce n'est pas l'occasion de rappeler le positionnement de la commission d'AMM. Il est important d'indiquer que la commission n'a pas changé d'avis même si elle n'a pas été suivie. Il estime cela important puisque les décisions et les débats sont communiqués, de dire que la Commission n'a pas changé d'avis et que cela a été le choix de l'Europe et d'autres instances politiques.

M. VITTECOQ ajoute que la commission d'AMM reste sur son jugement initial. Il faudra indiquer que la commission d'AMM souhaite être informée en termes de pharmacovigilance des évolutions année par année. Il pense que la décision de l'Europe peut évoluer.

M. GUEHO indique que l'Europe se donne trois ans pour vérifier l'impact et l'efficacité des mesures de minimisation du risque dans chaque pays. Or, la France avait indiqué à la Commission Européenne que

toutes les mesures avaient déjà été prises et qu'aucune baisse des cas de photosensibilité n'avait été observée.

M. VITTECOQ se rappelle qu'il y avait des alternatives thérapeutiques (autres gels) et que l'utilisation du KETUM devait alors fortement diminuer. Il est intéressant de suivre le niveau de déclaration en pharmacovigilance, ainsi que les chiffres de vente.

Il souhaite la bienvenue à la commission de pharmacovigilance. Il invite M. GUEHO à faire la présentation pour le nimesulide.

M. GUEHO indique qu'il s'agit d'une présentation commune avec la commission de pharmacovigilance, un point d'information sur le nimesulide et les atteintes hépatiques. Il va dresser l'historique et le contexte des débats. Ensuite, le laboratoire sera entendu.

Le NEXEN a eu son AMM en France en 1995 et n'a été commercialisé qu'en 1998. L'indication en national était « le traitement symptomatique des arthroses douloureuses et invalidantes ». Au début de l'année 1999, une enquête de pharmacovigilance nationale avait été menée pour huit cas d'atteinte hépatique, dont deux sévères. Cette enquête a conduit la commission nationale de pharmacovigilance à faire une recommandation portant sur la modification de la rubrique 4.4 en décembre 1999.

Au niveau européen, en avril 2002 la Finlande a suspendu son AMM par la procédure de l'alerte rapide. Depuis la commercialisation en Finlande du nimesulide, 109 rapports d'effets indésirables ont été relevés, dont 66 effets indésirables hépatiques incluant des cas graves. Ce qui a conduit la Finlande à faire cette suspension et a demandé un arbitrage par la Communauté Européenne. Il s'agit du premier *referral*.

Cet arbitrage a commencé en avril 2002. A l'époque, les rapporteurs étaient l'Italie pour lequel le nimesulide est largement utilisé et la Finlande. Au cours de cette procédure, l'Espagne a aussi suspendu l'AMM de nimesulide le 3 mai 2002 toujours par la même procédure d'alerte rapide. Cet arbitrage a abouti sur un avis du CHMP en juillet 2003. Cet avis considérait que le rapport bénéfice/risque pour le nimesulide était favorable. Comme il s'agissait d'une décision européenne, toutes les indications pour le nimesulide au niveau européen ont été reprises (rapport bénéfice/risque favorable pour les formes systémiques : douleur aiguë, arthrose, dysménorrhée primaire ; pour les formes topiques : entorses et tendinites traumatiques aiguës).

Toutefois, le CHMP, au vu des effets indésirables, réduisait la dose orale maximale (100 mg deux fois par jour) et modifiait la soumission des PSUR (Rapports périodiques de sécurité). Un PSUR semestriel avec un suivi particulier des effets indésirables hépatiques était instauré.

Cet avis du CHMP a suscité trois positions divergentes (Irlande, Espagne, Finlande). L'Espagne et la Finlande ont arrêté la commercialisation du nimesulide à cette époque en partenariat avec le laboratoire. En France, la conséquence de l'arbitrage a été une modification des AMM avec l'ajout d'indications supplémentaires (dysménorrhées et traitement de la douleur aiguë) qui a été effectué en avril 2004.

En 2007, l'AMM est suspendue en Irlande par la procédure d'alerte rapide. Depuis la commercialisation en 1995 en Irlande, 53 cas d'atteinte hépatique ont été recensés dont 4 d'évolutions fatales. Ceci a conduit l'Irlande avec la nouvelle directive européenne à déclencher un « article 107 ». C'est un des premiers « article 107 », ce qui a posé des difficultés puisque le contexte de cet « article 107 » n'était pas bien défini. Cette procédure avait la France était rapporteur et la Belgique et l'Irlande co-rapporteurs.

Le contexte de l'article 107 se base exclusivement sur les risques : dans ce cas, l'hépatotoxicité dans un rapport/bénéfice risque établi. Le rapport bénéfice/risque n'était donc pas remis en cause. L'article 107 devait examiner s'il fallait suivre l'Irlande dans la suspension d'AMM.

L'avis du CHMP a été donné le 20 septembre 2007. Les AMM étaient maintenues pour le nimesulide. Cependant, des mesures de minimisation du risque avaient été demandées, un PSUR soumis tous les six mois et une étude de cohorte à prévoir. Une modification de l'information du produit a été faite avec une durée maximale de traitement réduite à 15 jours, avec de nouvelles contre-indications et de nouvelles mises en garde.

Cet avis du CHMP a suscité deux positions divergentes (Irlande et Belgique). La Belgique a aussi vu avec le laboratoire pour arrêter la commercialisation du nimesulide dans son pays.

M. GUEHO indique que suite à tout article, il doit y avoir une décision de la Commission Européenne, effectuée par une « procédure écrite ».

L'Irlande a fait appel de cette décision. La procédure de décision de la Commission Européenne a donc été suspendue le 27 novembre 2007. Une réunion du *Standing Committee* (incluant tous les pays européens) a été organisée en janvier 2008 afin de trouver un consensus puisque l'Irlande était contre l'avis du CHMP. Le

Standing Committee, n'ayant pas trouvé de consensus, a renvoyé deux nouvelles questions au niveau du CHMP :

- Evaluation des nouvelles données sur l'hépatotoxicité et leur impact sur l'avis du CHMP de septembre 2007 ;
- Identification/évaluation de toutes les mesures de minimisation du risque existantes en Europe.

Cela a été considéré comme un « article 107 bis », sortant un peu du cadre initial de l'article 107

Ce deuxième *referral* s'est finalisé avec un avis du CHMP, le 25 juin 2008. Pour tout avis au CHMP, une majorité de 17 voix est requise sur l'ensemble des 29 pays. Cette majorité n'a pas été atteinte. Aucun avis n'a donc été émis. Ce qui a conduit le CHMP à dire que son avis de septembre 2007 n'était pas modifié et les AMM du nimesulide ont été maintenues. Cela a eu pour conséquence de nombreux allers et retours entre le CHMP et la commission européenne. Durant un an, pas de communication européenne alors que normalement il y a des « *press release* ».

Entre-temps, comme prévu par l'avis de septembre 2007, les protocoles d'étude SALT et les PGR ont été approuvés, le protocole d'étude SALT-1 (Study of Acute Liver Transplant) a été approuvé notamment en novembre 2008.

La décision de la Commission Européenne a mis près d'un an pour être préparée. La commission européenne a formulé sa décision en octobre 2009 avec une explication de cette décision compliquée. M. GUEHO enjoint les membres de la Commission à la lire. L'avis du CHMP était pour le maintien avec l'ajout de quelques contre-indications. La décision de la Commission Européenne y ajoute le fait de passer le nimesulide en traitement de deuxième intention et une obligation pour les titulaires à informer le public sur les risques encourus.

Le traitement de deuxième intention est indiqué « au vu de la sévérité des effets indésirables ». La commission européenne considère donc que les effets indésirables sont sévères. Cependant, elle maintient l'AMM du nimesulide et l'indique en traitement en deuxième intention.

Parallèlement, une variation de type 2 a été déposée en avril 2009 pour modifier l'information suivant l'avis du CHMP en 2007 et pour suivre le rectificatif de classe qui a eu lieu avant. Comme la décision de la commission européenne avait modifié l'indication thérapeutique, une deuxième variation de type 1 a été déposée en février 2010. Ces deux variations ont été traitées en même temps pour modifier l'AMM dans sa globalité.

Le quatrième *referral* a été lancé fin 2009 et a débuté en janvier 2010. La Commission Européenne, non satisfaite des échanges précédents, a demandé au CHMP de revoir l'intégralité du bénéfice et du risque, c'est-à-dire une réévaluation globale. La commission européenne considérait que l'article 107 avait un cadre trop restrictif (seule l'hépatotoxicité était considérée). Elle demandait aussi au CHMP de revoir les mesures de minimisation du risque et sur leur impact (Argument mis en avant par l'Irlande pour contester la décision européenne).

Elle insistait sur la nécessité de replacer le nimesulide par rapport à toutes les alternatives thérapeutiques, notamment en comparant les profils de risque, en particulier sur le gastro-intestinal.

Une liste de 11 questions a été adressée aux laboratoires en février 2010. Un délai de six mois leur a été accordé pour y répondre. En novembre 2010, le rapporteur (Pays-Bas) a conclu à une suspension d'AMM pour le nimesulide. Le co-rapporteur (Portugal) préconisait d'attendre la fin de l'étude SALT-1 prévue en mars 2011.

Encore une fois, la majorité requise n'était pas atteinte (15 pays suivaient les conclusions du Pays-Bas, 16 suivaient celles du Portugal). Cela a conduit le CHMP à trouver une alternative : l'adoption d'une « list of outstanding issues » et donc renvoi à un CHMP ultérieur. Cette liste était composée de trois points :

- Commentaires des laboratoires sur le rapport bénéfice/risque ;
- Commentaires des mesures de minimisation possibles en termes de doses et de délais étant donné que l'hépatotoxicité était idiosyncratique ;
- Soumission du rapport final sur SALT-1.

L'opinion du CHMP ainsi que « l'éventuelle explication orale » sont prévues pour mai 2011.

Mme JEAN fait un point sur la pharmacovigilance au niveau national en analysant les cas hépatiques qui appartiennent au système organe-classe « affection hépatobiliaire » et au high-level group term « exploration hépatique » du système organe-classe « investigation ».

Au 18 janvier 2011, après 12 ans de commercialisation, la base nationale de pharmacovigilance recense 72 cas. Les laboratoires qui ont effectué la même requête ont permis d'obtenir 39 cas supplémentaires (soit au total 111 observations de cas d'atteinte hépatique dont 76 graves). Les cas se ventilent ainsi :

- 67 cas d'hépatite seule ou associé à d'autres symptômes ;
- 28 cas d'augmentation des enzymes hépatiques ;
- 16 autres cas (ictère/jaunisse, insuffisance hépatique et atteinte hépatique cytolytique, etc.).

La durée moyenne de traitement par nimesulide est de 54 jours. Elle varie entre 2 jours et trois ans, avec une médiane de 12,5 jours. Dans 55 % des cas, le nimesulide est le seul médicament suspecté. Dans la majorité de ces observations, les résultats du bilan viral ou auto-immun permettent de suspecter une atteinte hépatique médicamenteuse. Dans 4 cas, le patient a subi une transplantation hépatique.

En analysant plus particulièrement les cas depuis l'avis du CHMP (septembre 2007), 26 cas ont été déclarés en France (20 cas graves, dont 1 ayant donné lieu à une transplantation hépatique). Parmi ces 26 cas, 8 cas graves ont été observés avec une durée de traitement supérieure aux 15 jours recommandés. On peut en conclure que les recommandations ne sont pas suivies. Toujours parmi ces 26 cas, 11 cas ont été observés avec une durée de traitement inférieure à 15 jours. Cette mesure de restriction de durée du traitement est donc partiellement inefficace.

En conclusion, les cas graves d'atteinte hépatique continuent d'être observés avec le nimesulide seul ou associé à d'autres médicaments à potentiel hépatotoxique. Les restrictions d'utilisation ne sont pas systématiquement respectées, notamment la limitation de la durée de traitement de 15 jours malgré l'information disponible sur le site et dans les RCP.

Avant que le laboratoire ne vienne présenter les résultats intermédiaires de SALT-1, **M. GUEHO** indique que les rectificatifs des annexes de NEXEN ont été envoyés en janvier 2010. Une lettre sera envoyée aux médecins et aux pharmaciens. Cette lettre reprendra l'ensemble des messages-clés pour un bon usage du produit :

- Traitement de deuxième intention ;
- Utilisation à la dose minimale sur une durée la plus courte possible (comme tout AINS) avec un délai maximal de 15 jours de traitement ;
- Rappel des contre-indications (ex : traitement concomitant avec des substances hépatotoxiques).

M. GUEHO indique que la France reste dans l'attente de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque (mai 2011). Avec des votes toutefois de plus en plus serrés, il y a un espoir pour que ce produit, après 4 arbitrages, arrive à son terme.

Il indique également qu'en janvier 2011, la HAS a considéré que le service médical rendu du nimesulide était insuffisant au regard des thérapies disponibles. Ceci a conduit la commission à donner un avis défavorable au maintien de l'inscription du nimesulide sur la liste des spécialités remboursables et un avis favorable à sa radiation des listes des spécialités remboursables.

M. VITTECOQ souhaite que Mme CASTOT donne les chiffres de vente.

Mme. CASTOT aimerait expliquer la méthode de travail à la commission en partant des données de l'EGB (Echantillon Généraliste de Bénéficiaires). Cet échantillon représente environ 1 % de la population d'assurés au régime général hors sections locales mutualistes. L'EGB a été mis en place en France par la CNAM en 2003. A l'heure actuelle, il s'agit d'un suivi longitudinal d'environ 530 000 patients ; la durée de suivi des patients ayant été fixée à 20 ans, excepté en cas de sortie de l'échantillon (décès, passage à un autre régime). Lorsque la pénétration du produit est suffisante, les données obtenues sont extrapolables à l'ensemble de la population.

Les données présentées ont été extrapolées à l'ensemble de la population (extrapolation en inter-régimes). Le nombre annuel de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement après prescription de nimesulide est passé de 1,5 millions à 1,9 millions entre 2007 et 2010, soit une augmentation des prescriptions, avec un âge moyen de 47 ans et un nombre moyen de délivrances par patient de 1,4 (variant entre 1 et 16 boîtes).

Le mésusage (patients ayant eu un traitement de plus de 15 jours consécutifs) est passé de 11,2 % en 2007 à 10,4 % en 2010. Ainsi, 10 % des patients qui bénéficiaient d'une prescription et d'un remboursement de nimesulide au cours de l'année 2010 prenaient le traitement plus de 15 jours. On peut aller plus avant dans la caractérisation de cette population et regarder les durées moyennes de traitement pour les patients en

mésusage (en considérant une posologie de 1 comprimé/jour). En 2010, la durée moyenne de traitement par patient en mésusage est de 33,7 jours. Cette durée varie entre 20 à 240 jours avec une médiane de 30 jours. Les chiffres n'ont pas beaucoup changé depuis 2007, malgré l'information diffusée autour de l'augmentation du risque au-delà de 15 jours.

M. VITTECOQ invite le laboratoire à faire sa présentation. Il souhaite la bienvenue aux représentants du laboratoire et les informe qu'un point venait d'être fait sur le nimesulide. Au vu de la longueur du diaporama prévu, il rappelle les contraintes de délai de la présentation.

M. WOLF (en anglais) salue l'assemblée et s'excuse de faire sa présentation en anglais. Etant donné le temps limité, il saute plusieurs diapositives pour se concentrer sur les plus importantes. Les cas d'atteinte hépatique et notamment d'atteinte sévère dus au nimesulide en France sont rares. La tendance est à la diminution tant en France que dans le monde (cas du nimesulide Helsinn) depuis le pic observé en 2002 et noté dans l'Article 31 de l'Agence européenne.

A titre de comparaison, les sources ont été croisées avec les données françaises de pharmacovigilance de 2002 à 2006. Ces données ne permettent pas de dire que nimesulide est le seul AINS qui provoque des atteintes hépatiques, mais que d'autres AINS ont les mêmes effets.

Les données de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les atteintes de tous les systèmes organe-classe montrent que nimesulide est meilleur que d'autres AINS largement utilisés. Ces données sur le plan de la morbidité montrent que nimesulide est très bien placé. Sur le plan des problèmes hépatobiliaires, nimesulide est comparable aux autres AINS. Sur les plans combinés des atteintes hépatiques, hépatiques sévères et gastro-intestinales sévères, nimesulide se place dans la médiane des AINS les plus utilisés.

Les données françaises sont comparables aux données européennes tant sur l'ensemble des systèmes organe-classe que sur le système organe-classe hépatique. Les données françaises montrent que nimesulide a le même niveau de sécurité que les AINS les plus utilisés et notamment diclofenac, ibuprofène, naproxène, piroxicam et meloxicam.

La revue de toutes les études immunologiques montrent que nimesulide est très similaire à diclofenac et ibuprofène.

Intervention de M. MOORE sur un dossier en cours d'évaluation dans le cadre d'une procédure européenne – Non publiée

M. WOLF (en anglais) s'excuse de reprendre la parole en anglais. Il rappelle qu'ils conduisent une procédure de saisine de février 2010 à mai 2011 dont les données seront transmises au CHMP.

En conclusion, il souligne que les atteintes hépatiques ont vraiment diminué. La mise en action du nouveau SMPC, de la "deuxième ligne", des "15 jours" et de la note aux médecins devrait permettre de continuer cette diminution grâce au meilleur usage du nimesulide.

En terme de sécurité, il rappelle que nimesulide est comparable, voire meilleur dans certains cas, aux autres AINS.

M. WOLF se réfère à l'allocution du Professeur Nicholas Moore à propos de SALT-1. Il n'y a pas de nouvelle alarme sur la sécurité hépatique. L'Article 31 est proche de la fin.

Ainsi, pour lui, il n'y a pas de raison scientifique qui justifierait la suspension du produit avant l'opinion de l'EMA. Par contre, il recommande fortement l'implémentation des mesures de minimisation du risque définies lors de l'article 107, de l'indication de deuxième intention, des "15 jours" maximaux de traitement, du nouveau RCP et l'envoi de la lettre aux professionnels de santé.

M. WOLF remercie l'auditoire.

M. CERIANI invite l'audience à poser des questions.

M. DOUCET demande si l'étude SALT est une étude indépendante. Il fait remarquer que la présentation est faite sous le sigle du laboratoire.

M. MOORE explique que l'étude SALT a été financée par le laboratoire Helsinn sur un contrat entre l'université de Bordeaux et le laboratoire Helsinn. Le protocole a été accepté par le CHMP avant le début de l'étude. L'étude a été demandée par le CHMP selon ses propres normes. L'étude a été réalisée indépendamment des laboratoires Helsinn par le département de pharmacologie de Bordeaux. Il s'excuse d'avoir fait apparaître le sigle du laboratoire sur toutes les diapositives. Il s'agissait juste d'avoir un fond identique pour toutes les diapositives. Il explique que l'étude est totalement indépendante. En dehors du financement et de quelques traductions de documents en italien, le laboratoire n'est jamais intervenu.

M. VITTECOQ fait remarquer que la méthodologie consiste à examiner les cas de transplantation hépatique, qui est la phase la plus ultime de l'insuffisance hépatique.

M. MOORE précise qu'il s'agit des inscriptions sur la liste de transplantation.

M. VITTECOQ évoque la quatrième diapositive qui montre une diminution des cas d'atteinte hépatique. Il fait remarquer que les cas les plus sévères n'ont pas diminué. Il pense que les effets secondaires sont connus et qu'ils sont moins rapportés. Cependant, il reste les insuffisances hépatiques intermédiaires qui ne vont pas jusqu'à la transplantation. Il demande à M. MOORE si son sentiment est plutôt rassurant.

M. MOORE répond qu'il y a effectivement des problèmes d'insuffisances hépatiques aiguës avec l'ensemble des AINS. Lors de précédentes études, il a pu observer des insuffisances hépatiques survenant après la prise de diclofenac ou d'ibuprofène. L'attribution n'est pas toujours facile. Les différentes études épidémiologiques n'ont jamais pu montrer de différence entre les différents produits « mainstream » (ibuprofène, diclofenac, kétoprofène, nimesulide).

D'autres produits comme le kétorolac sont inquiétants (5 fois la valeur des autres). Ce produit n'est plus en France. Et peut être que le paracétamol va poser des problèmes.

Mme MIREMONT-SALAME aimerait comprendre le calcul des taux. Elle fait remarquer qu'il a été recensé en France 1 cas lié à nimesulide et 4 cas liés à l'ibuprofène. Elle s'étonne que l'on arrive aux mêmes taux alors que le taux d'utilisation ibuprofène est bien plus de quatre fois supérieure.

M. MOORE lui répond que les fréquences d'utilisation ont été calculées en fonction des chiffres de ventes fournis par l'IMS, d'une part, et du taux de remboursement par l'assurance maladie, d'autre part.

Mme MIREMONT-SALAME demande si l'ibuprofène hors remboursement a été pris en compte.

M. MOORE lui répond que le « hors remboursement » n'affecte ni l'évaluation par l'IMS ni les chiffres de vente des différents laboratoires. L'utilisation de l'ibuprofène et du paracétamol est à 80 % - 90 % remboursée par l'assurance maladie, d'après les chiffres de l'assurance maladie.

M. DETILLEUX admet qu'au travers des transplantations hépatiques, le nimesulide n'est pas différent des autres AINS. Cependant, il comprend mal que le CHMP ait décidé de le restreindre en seconde intention tout en informant les patients sur les risques particuliers qu'ils courent. Il y a donc une discordance entre les données présentées et la décision du CHMP. Il semblerait donc que le traceur choisi (les transplantations hépatiques) ne soit pas le bon. Il est donc fort possible qu'il y ait une hépatotoxicité ne conduisant pas à la transplantation.

M. MOORE indique qu'il est entièrement d'accord et fait un bref rappel de l'historique CHMP. En 2002, la Finlande n'avait que le nimesulide comme seul produit hépatotoxique. Un seul centre avait déclaré la quasi-totalité des cas. En 2007, l'Irlande a recensé 4 cas, dont un cas où le nimesulide avait été pris après la transplantation. Il s'agissait donc de chiffres basés sur des déclarations spontanées. Les études épidémiologiques sont arrivées à la même conclusion que la présente étude. La transplantation hépatique a été choisie comme traceur parce qu'elle est incontournable.

M. BOUR indique qu'il connaît le produit étant donné qu'il a fait la première enquête de pharmacovigilance sur le nimesulide. Concernant l'étude épidémiologique, il est possible qu'il y ait un biais de notoriété. Il existe deux causes d'hépatite fulminante ou subfulminante : d'une part, la réintroduction du médicament alors que le patient avait déjà présenté une atteinte hépatique potentiellement infra clinique et, d'autre part, la poursuite du traitement avec l'apparition d'un ictère. Il demande si cela a été pris en compte dans l'étude. Il indique qu'il peut y avoir un biais de notoriété : « On pense au nimesulide, on arrête toute de suite ». Ce qui fait que les cas d'hépatite fulminante ou subfulminante n'ont pas été recensés. En termes de préclinique,

il n'y a que le potentiel de toxicité sur les mitochondries. Cependant, tous les médicaments hépatotoxiques ont ce potentiel de toxicité.

Il pense que le diclofenac est au même niveau d'hépatotoxicité, voire pire, que le nimesulide. Le mécanisme d'hépatotoxicité du diclofenac est connu, il s'agit d'un mécanisme immunoallergique qui fait intervenir les IL6. Et donc, même si on arrête le traitement, le mécanisme continue.

M. MOORE indique qu'il n'a pas de commentaire à ajouter sur ce propos.

M. VITTECOQ remercie les représentants du laboratoire. Il indique que la discussion est ouverte. Le biais de notoriété signalé par M. BIOUS lui paraît évident. L'attention a été portée sur le nimesulide et les durées de traitement, car il y a eu beaucoup de communication sur le sujet. Dès qu'il y a la moindre atteinte hépatique, on arrête plus facilement le nimesulide que d'autres anti-inflammatoires. Ainsi, on arrive rarement à la transplantation.

M. BIOUS indique que l'affaire n'est pas aussi simple qu'elle n'y paraît. Il fait remarquer que 25 % des transplantations n'ont pas de cause sûre. Il indique que la meilleure manière de prouver l'effet de causalité d'un médicament sur une hépatite est que le taux de transaminase augmente fortement. Si on arrête le médicament, le phénomène aussi s'arrête. Il est donc très difficile de faire de l'épidémiologie. Les deux AINS qui inquiètent, et sur lesquels il est fait beaucoup de communication, sont le nimesulide et le diclofenac.

Il fait remarquer que le diclofenac « n'est pas clair ». Il a combattu pour que ce médicament ne passe pas en automédication. Les arguments sont au moins aussi importants, si ce n'est plus, pour le diclofenac qui a une double toxicité hépatique. Il a une toxicité hépatique « dose dépendante ». 20 % des patients augmentent leurs transaminases pendant les premiers jours de traitement. Après, le phénomène s'estompe. Cela est évocateur d'une toxicité mitochondriale. Le diclofenac a aussi une toxicité immunoallergique extrêmement sévère.

M. VITTECOQ voudrait avoir le sentiment de la pharmacovigilance sur l'étude présentée.

M. BIOUS indique que l'ibuprofène apparaît quatre fois plus à risque dans l'étude française. Si cela était réellement le cas, cela se saurait. Tout dépend du contexte d'utilisation. En règle générale, les personnes qui présentent une hépatite sont celles qui sont sous un nouveau traitement. Il ne faut donc pas compter sur le volume de consommation total, mais sur le nombre de nouveaux patients traités. Si l'étude est menée de cette manière, les chiffres obtenus sont très différents. Ils ne sont plus exprimés en millions de traitements, mais en milliers.

M. VITTECOQ demande si ce ratio peut être établi.

M. BIOUS indique que cela a été fait pour nitrofurantoïne.

M. VITTECOQ indique à M. BIOUS que cette donnée doit être présentée au CHMP au mois de mai.

M. RICHE explique qu'il s'agit des taux de renouvellement.

M. BIOUS ajoute que ces taux de renouvellement peuvent être obtenus via l'IMS ou DOREMA.

M. VITTECOQ demande si cette démarche doit être entreprise par l'institution ou par l'industriel.

M. BIOUS explique que cela fait dix ans que ce type de démarche est proposé. L'institution est critiquée quand elle le fait. Il est cependant possible de le faire.

M. VITTECOQ demande à qui il faut s'adresser.

Mme CASTOT indique que M. MOORE et son équipe peuvent le faire parce qu'ils ont tous les moyens de le faire. L'accès aux données EGB et au SNIIRAM est indispensable pour mener ce type d'étude. C'est une chose que la commission doit demander et prendre en compte lors de la présentation au CHMP.

M. VITTECOQ indique que la commission est face à un problème de procédure. La commission ne peut faire de demande spécifique pour le CHMP. En revanche, la commission peut exiger d'avoir cette information dans le mois à venir.

M. LECHAT indique que la commission peut faire remonter les données. Il s'agit d'avoir un point d'information pour pouvoir discuter du problème, avoir les idées claires et savoir quelles questions poser au CHMP. C'est une question très importante. Il confirme que M. MOORE a toutes les données pour faire l'analyse.

M. VITTECOQ fait remarquer que M. MOORE a un conflit d'intérêts majeur avec l'industriel.

M. RICHE indique que M. MOORE a accès aux données et peut les analyser.

M. DOUCET est choqué par le lien d'intérêt entre l'équipe de M. MOORE et l'industriel. Il indique qu'à une époque, il y a eu un fort signal avec une hésitation forte. Cette hésitation est d'ailleurs intéressante sur le plan des conclusions que l'on pourrait en tirer sur le fonctionnement de l'Europe. L'enquête ne traite que des transplantations. La conclusion « on n'est pas pire » de l'étude gêne M. DOUCET. Derrière cela, il y a quand même le problème des patients.

Le mésusage est certainement plus important qu'annoncé puisqu'il est supérieur à 10 %. Même si ce produit n'est « pas pire », il y a eu des signaux forts. Il ne faut pas attendre la réévaluation de tous les AINS. Il faut commencer par les « nettoyer » un à un. Une enquête ne suffit pas à effacer toute l'antériorité du produit.

M. RICHE estime que M. BLOUR a bien expliqué le problème. Une fois qu'on a la mécanistique, il faut choisir le dénominateur. Il faut examiner avec soin les données recueillies au niveau des centres afin de savoir si le choix du dénominateur « nouveaux traitements » était adéquat. Sinon, les chiffres ne veulent plus rien dire. Il faut indiquer au CHMP que c'est ce dénominateur qui donnera le véritable classement entre les produits.

M. DERAY indique que tout le monde sait que les AINS sont potentiellement hépatotoxiques. Il estime que l'étude présentée est très intéressante. Il fait remarquer qu'aucune autre étude aussi bien faite n'a encore été faite pour démontrer que tel médicament est pire ou meilleur qu'un autre.

En l'état, il faut faire une réévaluation des AINS qui permettra de se fixer sur la toxicité du nimesulide. Il s'agit d'une formidable occasion d'éduquer.

Enfin, malgré le conflit d'intérêts, il serait dommage de ne pas se servir des données qui ont été générées pour avoir plus d'informations.

Mme CASTOT fait remarquer que la réévaluation de l'ensemble du profil de sécurité d'emploi des AINS est faite très régulièrement depuis 30 ans, aussi bien au niveau national qu'au niveau européen.

Elle rappelle que l'ensemble des AINS a été revu entre 2002 et 2004. Ces AINS ont été considérés comme ayant un profil de risque similaire. Le piroxicam a été mis à part parce qu'il présentait une toxicité digestive et cutanée importante. Finalement, cela a abouti à une modification de l'AMM pour avoir un niveau « à l'identique » de précaution d'emploi, de mise en garde et de contre-indications.

Elle rappelle que le risque cardiovasculaire est suivi par le CHMP depuis longtemps. Un certain nombre d'études montrent qu'en dehors du naproxène, les AINS augmentent le risque de thrombose artérielle.

Elle est certaine qu'une nouvelle réévaluation du bénéfice/risque, et notamment du profil de sécurité de l'ensemble des AINS, aboutira aux mêmes conclusions.

M. VITTECOQ sollicite l'avis de M. BARDIN, rhumatologue.

M. BARDIN indique qu'il n'a rien à ajouter. Il a été assez séduit par la présentation. La méthodologie présente quelques critères de robustesse. Il fait remarquer que, pour le retrait d'un médicament, la transplantation hépatique est le signal le plus fort. L'augmentation transitoire des transaminases n'est qu'un simple indice. En définitive, ce que l'on craint le plus, c'est la mort ou la transplantation.

Il adhère aux propos de Mme CASTOT. Les hépatites, événements rares, sont particulièrement surveillées après la commercialisation, car il s'agit probablement de la première cause de retrait d'un médicament. Cependant, comparée à la toxicité digestive et cardiovasculaire, l'hépatotoxicité est moins importante. Si une réévaluation comparative des AINS est menée, il ne faudra donc pas se restreindre aux problèmes hépatiques.

M. VITTECOQ sollicite l'avis de M. PELLETIER.

M. PELLETIER indique que pour les hépatologues, tous les AINS sont potentiellement hépatotoxiques. Est-ce que le nimésulide est plus hépatotoxique que les autres ? L'étude présentée par le laboratoire ne semble pas le confirmer. Il faut réévaluer ce point.

M. VITTECOQ indique que le CHMP statuera au mois de mai. La commission essaiera de donner un maximum de messages pour que cette analyse puisse être portée à la connaissance du CHMP.

M. LECHAT évoque la diffusion d'une lettre d'information.

M. GUEHO indique que la lettre est en cours de signature.

M. VITTECOQ invite à passer au second dossier, le NOCTRAN.

M. RICHE s'inquiète au sujet du « dénominateur » des nouvelles prescriptions. Il demande si le CHMP sera informé sur ce point précis.

M. VITTECOQ le lui confirme. Cette question sera remontée au CHMP qui doit statuer au mois de mai.

Mme LAVERGNE présente le dossier de réévaluation bénéfique/risque de NOCTRAN.

Le NOCTRAN est une association de trois principes actifs : le clorazépate dipotassique (benzodiazépine à demi-vie longue) et deux phénothiazines : l'acépromazine et l'acéprométazine.

En 2001, les recommandations de prise en charge thérapeutique de l'insomnie ont été éditées :

- S'assurer de bonnes règles d'hygiène et d'une bonne régulation du cycle éveil-sommeil ;
- Si un traitement hypnotique est nécessaire, prendre en compte les bénéfices et les risques pour chaque patient : le profil d'insomnie (problème d'endormissement, problème de maintien du sommeil, réveil matinal prématuré), l'état physiologique du patient ;
- Préférer les produits à demi-vie courte ou moyenne pour éviter la rémanence de l'effet au réveil ;
- Privilégier les traitements de courte durée.

L'AFSSAPS a initié la réévaluation du rapport bénéfice/risque du NOCTRAN en 2005 à l'occasion de l'harmonisation du RCP des antihistaminiques sédatifs et des benzodiazépines et apparentés, comprenant la suppression de l'indication d'« insomnie chronique » et la modification de pratiquement toutes les rubriques du RCP. A cette occasion, sur demande de l'AFSSAPS, la firme a déposé un dossier en juin 2005. Suite à ce dépôt de dossier, des éléments complémentaires ont été demandés à deux reprises (août 2005 et mai 2006) notamment en ce qui concerne la sécurité.

En 2007, la réévaluation était finalisée. Le groupe de travail neuro-psychiatrie-anesthésie (NPA) a considéré que le rapport bénéfice/risque était négatif pour les raisons suivantes :

- Association de trois principes actifs qui n'était justifiée ni dans le choix des principes actifs ni dans leur dosage respectif ;
- Aucune nouvelle étude clinique pour aider à l'évaluation de l'efficacité ;
- Importante utilisation chronique contraire aux recommandations de l'AMM, le traitement étant limité à 4 semaines ;

- 147 cas de notification spontanée sur la période courant de 1995 à 2004, plus de 50 % survenant chez des sujets âgés de 60 ans ou plus.

Le groupe de travail NPA avait donc proposé le retrait de l'AMM. Le retrait a été approuvé par la commission d'AMM de septembre 2007. Cependant, sur le plan juridique, il avait été considéré que les éléments invoqués par les experts de la commission d'AMM ne constituaient aucun élément nouveau permettant de justifier une décision de retrait.

Mme LAVERGNE rappelle les indications des autres traitements de l'insomnie :

- Les benzodiazépines qui ont les mêmes indications que le NOCTRAN ;
- La DOXYLAMINE indiquée pour l'insomnie occasionnelle chez l'adulte ;
- Le CIRCADIN indiqué en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez les patients de 55 ans ou plus ;
- La MEPRONIZINE dont l'indication a été récemment restreinte à l'insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable.

Mme FERARD s'exprime au nom de la pharmacovigilance.

Elle présente les données d'exposition extraites par la cellule PGR-Etudes pharmaco-épidémiologiques à partir de bases de données (XPONENT ; EPPM ; EGB).

Mme CASTOT explique que la base XPONENT est une base IMS qui enregistre toutes les délivrances de médicaments (en prescription ou hors prescription) sur un panel de 11 000 pharmacies d'officine. La base EPPM est l'ancienne base DOREMA pour laquelle des médecins répondent de manière systématique à des questionnaires ciblés sur tel ou tel médicament.

Mme FERARD expose les principales données.

En 2010, d'après la base XPONENT, une légère diminution du nombre de boîtes vendues entre 2008 et 2010 a été constatée.

Concernant les prescriptions, selon la base EPPM il y a eu un peu plus d'un million de prescriptions, avec une légère diminution du nombre de prescriptions en 2008 et 2010, incluant approximativement 100 000 prescriptions de moins chez les plus de 65 ans.

La posologie moyenne quotidienne est de 1,13 comprimé pour les moins de 65 ans, et de 1,08 pour les plus de 65 ans.

En ce qui concerne la durée de traitement, celle-ci est en grande majorité inférieure à 4 semaines chez les moins de 65 ans. Il en est de même pour les plus de 65 ans. Une durée de traitement supérieure à 4 semaines est notée dans cette tranche d'âge pour 20 % des prescriptions.

A partir des données EGB, l'exposition a été estimée à environ 420 000 patients traités en 2010. La répartition des patients par classe d'âge montre que 71% de patients avaient 50 ans ou plus.

Concernant la caractérisation de la population traitée en 2010, le nombre de délivrances par patient et le nombre de boîtes par patient sont plus importants pour les tranches d'âges extrêmes (70 ans à 79 ans et supérieur ou égal à 80 ans).

Concernant le mésusage, en prenant l'hypothèse d'un traitement de plus de 30 jours consécutifs avec une population étudiée constituée de sujets n'ayant pas consommé de NOCTRAN dans les deux mois précédents, une nette augmentation de la proportion de mésusage avec l'âge est notée.

En ce qui concerne les données d'utilisation transmises dans le cadre du PSUR (nombre d'unités de NOCTRAN vendues d'après la source GERS), Entre 2005 et 2010, 16,25 millions de boîtes ont été vendues (16,85 millions entre 1999 à 2004) pour une posologie moyenne de 1,1 comprimé par jour et une durée moyenne de traitement selon la base EPPM de 35 jours. D'après les données GERS soumises par le

laboratoire, la suppression de l'indication insomnie chronique n'est pas associée à une baisse significative de l'exposition entre 2005 et 2010 en termes d'unités de NOCTRAN vendues.

Concernant les notifications spontanées rapportées au laboratoire, entre 2005 et 2010, 135 notifications spontanées ont été recensées, dont 130 médicalement confirmées. Ces notifications comprennent 124 cas graves dont 120 notifiées par les autorités de santé. En comparaison, pour la période 1995-2004 (période analysée dans le cadre de la réévaluation du bénéfice/risque), 147 notifications spontanées ont été recensées, dont 143 graves. Il ressort que les notifications spontanées sont peu nombreuses pour la période 2005-2010 comparativement à la population exposée. La probable sous-notification des effets indésirables observés avec NOCTRAN peut s'expliquer en partie par l'ancienneté du médicament. Le nombre des notifications de cas graves pour cette période (5 ans) est comparable à celui de la période 1995-2004 (10 ans), suggérant un taux de notification plus important pour la période 2005-2010.

A partir des données issues des notifications spontanées, on a pu établir des données démographiques et des données sur les posologies. Concernant le sexe, il s'agit de femmes dans 60 % des cas. Concernant l'âge, 75,8 % des notifications concernent des patients âgés de plus de 50 ans, plus de la moitié concernent des patients âgés de 65 ans ou plus et un quart concerne des patients âgés de 75 ans ou plus.

En comparaison, pour la période 1995-2004, plus de 50 % des effets indésirables étaient rapportés chez les plus de 60 ans.

Concernant la posologie, on retrouve essentiellement des posologies de 10 mg par jour dans plus de la moitié des cas, quelques notifications à 5 mg, 20 mg et 50 mg et 14 cas d'intoxication volontaire en prise unique dont la moitié concerne la prise d'une boîte entière de NOCTRAN.

En ce qui concerne la posologie en fonction de l'âge, on retrouve une posologie de 10 mg par jour dans la moitié des cas concernant des patients de 65 ans ou plus, ce qui n'est pas conforme à l'AMM. Pour cette population, la posologie recommandée est de 5 mg par jour.

Concernant le profil de distribution des effets indésirables graves attendus, il s'agit le plus fréquemment de coma (22 cas dont 19 suite à un surdosage volontaire), des effets de type dyskinésie (4 cas, dont 2 en association avec la LOXAPINE), syndrome de Parkinson, syndrome extrapyramidal, confusion, somnolence.

Concernant les effets indésirables graves inattendus, les plus fréquents sont les surdosages volontaires. (28 cas dont 19 en association avec d'autres produits antidépresseurs du système nerveux central ou parfois l'alcool et 9 cas concernaient le NOCTRAN seul). Sur ces 28 cas, 19 cas ont conduit à un coma. Un décès est survenu lors d'une prise unique de 4 boîtes de NOCTRAN.

17 cas de chute ont été rapportés. Il s'agissait dans tous les cas de patients poly-médicamentés âgés de plus de 65 ans. On retrouve notamment des interactions médicamenteuses (3 cas avec NOCTRAN et une autre benzodiazépine). Toutes ces chutes ont conduit à une hospitalisation (dont une fracture du poignet).

Concernant les décès, 10 cas ont été rapportés, mais uniquement 2 cas d'imputabilité possible selon le notificateur (le cas de suicide avec 4 boîtes de Noctran et une femme de 83 ans poly-médicamentée traitée par NOCTRAN depuis deux ans, décédée suite à une aplasie / insuffisance rénale et infection).

Concernant les effets cutanés, les cas sont tous d'imputabilité douteuse, excepté un cas ~~d'un~~ avec un test cutané positif à la prométhazine.

Il a été rapporté 3 cas de syndrome de sevrage, dont 2 cas chez des nouveaux nés exposés in utero, 1 cas de pharmacodépendance et 8 cas d'interaction médicamenteuse chez des patients âgés.

En conclusion, le profil de distribution des effets indésirables est similaire à celui de la période 1995-2004 avec essentiellement des effets neurologiques, psychiatriques et des intoxications volontaires.

Mises à part les notifications spontanées, il n'y a pas de nouvelles données de sécurité provenant d'études cliniques ou de la littérature. Les notifications spontanées rapportées au laboratoire pour cette période sont peu nombreuses comparativement à la population exposée. Les notifications spontanées concernent des patients âgés de 65 ans ou plus dans plus de 50 % des cas et des patients âgés de 75 ans ou plus dans plus d'un tiers des cas.

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés aux propriétés pharmacologiques des trois substances actives. Le risque de surdosage volontaire avec NOCTRAN et conduisant dans la majorité des cas au coma est confirmé pour la période 2005-2010. La quasi-totalité des cas concerne des patients poly-médicamentés avec un risque de toxicité non négligeable lié aux interactions avec les traitements concomitants (essentiellement des benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs et associés).

A l'instar de la période 1995-2004, en 2010, les données de la notification spontanée mettent en évidence une utilisation chronique du NOCTRAN, ce qui est non conforme à l'AMM. Les patients traités de manière chronique et présentant des effets indésirables sont, pour la grande majorité, des patients âgés de 65 ans ou plus. Les données de la notification spontanée montrent, chez les patients âgés ayant développé un effet indésirable, une posologie le plus souvent à 10 mg alors que le RCP recommande une posologie de 5 mg par jour dans cette population.

Le risque de mésusage est donc confirmé en termes de posologie et de durée de traitement dans la population âgée. Ceci est également confirmé par les données d'utilisation.

Mme FERARD ne revient pas sur les données GERS qui ne montraient pas de diminution du nombre de boîtes vendues malgré la suppression de l'indication d'insomnie chronique.

Les taux de notification spontanée, notamment des cas graves, est vraisemblablement plus important pour la période 2005-2010, comparé à la période 1995-2004. Les données issues de la notification spontanée fournies par le laboratoire sur cette période montrent un profil de sécurité d'emploi du NOCTRAN comparable à celui observé pour la période 1995-2004.

En 2007, ce même profil de sécurité d'emploi a conduit la commission d'AMM, au regard de l'efficacité, à considérer le rapport bénéfice/risque du NOCTRAN comme défavorable.

M. VITTECOQ indique que sur le fond, la commission était bloquée parce qu'il n'y avait pas d'éléments nouveaux. La situation n'a pas vraiment évolué depuis. Cependant, des progrès ont été notés dans l'usage hors AMM.

Il croit se rappeler que le retrait du NOCTRAN a été essentiellement motivé par une sous-notification majeure particulièrement chez les patients âgés.

M. CARON ne partage pas l'avis de M. VITTECOQ sur le fait qu'il n'y a pas de fait nouveau. Les membres de la commission nationale de pharmacovigilance ont noté des faits nouveaux dans le dossier.

M. VITTECOQ propose d'en parler après l'intervention du laboratoire qui justement pourrait éclaircir ces faits nouveaux.

M. CARON pense que la présentation de Madame Ferard montre des faits nouveaux.

M. VITTECOQ indique aux représentants du laboratoire qu'ils sont devant les commissions d'AMM et de pharmacovigilance.

M. POIRAUD indique qu'il est le directeur général de Ménarini France. Il est accompagné du Docteur PLATEAU, responsable de la pharmacovigilance et de Mme DUBOIS, pharmacien responsable.

Il rappelle que le NOCTRAN est un produit qui date de 1974, avec une AMM validée pour la dernière fois en 1988. Il s'agit d'une association avec trois couches : une benzodiazépine (clorazépate), un antihistaminique (acépromazine) et un neuroleptique à dose très faible. Le NOCTRAN est aujourd'hui indiqué dans les troubles sévères du sommeil, comme tous les hypnotiques. Les durées de traitement, d'après l'AMM, sont de quelques jours à 4 semaines avec quelquefois la possibilité de les prolonger.

Il s'agit d'un produit qui était commercialisé par le laboratoire Sanofi en 1974. Ménarini a repris sa commercialisation en 1992. Il est uniquement commercialisé en France et aucune promotion n'a jamais été faite par Ménarini sur le produit.

Concernant les données d'utilisation, le nombre de patients traités varie entre 170 000 à un peu plus d'un million. Le taux de renouvellement est de 84 %, ce qui est élevé et similaire à ce qui est observé pour tous

les hypnotiques. La posologie moyenne est de 1,1 comprimés par jour. 74 % des médecins qui le prescrivent ont plus de 50 ans (85 % de généralistes, 15 % de neuropsychiatres).

Comparé aux autres hypnotiques (STILNOX et IMOVANE), NOCTRAN n'est pas plus utilisé par les personnes âgées (40% des utilisations chez les plus de 65 ans). Il n'y a donc pas de surreprésentation des personnes âgées contrairement à ce que l'on pourrait penser au regard de l'ancienneté du produit.

Trois points ont été soulevés par l'AFSSAPS :

- On ignore l'intérêt de l'association de trois principes actifs ;
- Il y a une importante utilisation chronique ;
- Les effets indésirables seraient essentiellement développés chez les sujets âgés de 60 ans.

Concernant l'association, M. POIRAUD estime qu'il est nécessaire de revenir sur l'historique du produit. Au début, son indication n'était pas celle qui est mentionnée actuellement. Elle a été revue pour homogénéiser tous les hypnotiques. Ce produit était en fait indiqué pour les insomnies, mais également pour les difficultés d'endormissement liées à un état anxieux. Le NOCTRAN est en fait du TRANXENE (10 mg) ajouté à des inducteurs du sommeil. Il contient également un neuroleptique (proche du TERCIAN) à des doses pratiquement infra-cliniques.

Pour justifier l'association, le laboratoire a cherché à savoir si les autres hypnotiques étaient prescrits seuls. Malheureusement, en France, les hypnotiques sont utilisés en cocktail avec d'autres molécules (benzodiazépines anxiolytiques dans 40 % de cas et pratiquement toutes les classes de psychotropes). Aucune différence particulière d'utilisation n'a été observée. En pratique, les associations sont très largement utilisées par les médecins, même si elles ne sont pas vraiment souhaitables.

En ce qui concerne les durées de traitement versus le comparateur, le laboratoire a cherché à savoir si le NOCTRAN était utilisé de manière plus chronique que les autres hypnotiques. Une « toute petite différence » a été relevée. Cependant, en France, tous les hypnotiques sont utilisés de manière prolongée. Dans 70 % des cas pour STILNOX et IMOVANE et 85 % des cas pour le NOCTRAN, les utilisations sont chroniques (c'est-à-dire à plus de 30 jours).

En conclusion, le laboratoire pense que le NOCTRAN a un profil assez comparable à celui des autres hypnotiques. Ces autres hypnotiques sont généralement utilisés de manière chronique et en association, y compris avec des neuroleptiques et des anxiolytiques.

En ce qui concerne les cas de pharmacovigilance, le laboratoire a cherché à savoir si le NOCTRAN présentait des particularités. Le NOCTRAN est situé dans le cadre des cas très rares (inférieur à 1 cas grave pour 10 000 utilisations). Sur les cinq dernières années, aucune modification sensible de la fréquence des effets indésirables n'a été observée.

En ce qui concerne les effets indésirables chez les personnes âgées, le laboratoire a cherché à savoir s'il y avait surreprésentation. Cette surreprésentation est très discrète. En effet, les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 50 % des notifications d'effets indésirables. Il n'y a donc pas de surreprésentation des effets indésirables chez les patients âgés. Il serait intéressant de comparer ce profil avec ceux de STILNOX et IMOVANE. Il indique ne pas être en possession de ces données. Il pense que la commission de pharmacovigilance a pu les examiner en détail.

En ce qui concerne les effets indésirables par différent type d'organe, il s'agit des effets indésirables touchant aux affections du système nerveux (intoxications lors de tentative de suicide et affections psychiatriques majoritairement). Aucune modification particulière de profil n'a été observée sur les trois périodes étudiées (1995-2004, 2004-2007, 2007-2010).

Le laboratoire a également cherché à savoir ce qui se passait dans le cas d'effets graves lorsque le NOCTRAN est utilisé seul ou associé. Dans le cas de « cocktail », il est très difficile de savoir si c'est le NOCTRAN qui est en cause ou d'autres produits. Ces effets indésirables sont surtout observés dans le cadre d'association et notamment pour les effets de type neuroleptique puisque le NOCTRAN contient un neuroleptique à petite dose (syndromes extrapyramidaux, syndrome parkinsonien). Lorsque le NOCTRAN est utilisé seul, excepté dans les cas d'intoxication volontaire, les effets indésirables sont rarissimes.

En conclusion générale, il semble que la problématique du NOCTRAN est une problématique générale des hypnotiques en France qui requiert une approche globale. Il pense que le retrait d'un médicament isolé implique un report total de prescriptions vers d'autres hypnotiques, avec d'autres associations. Il serait peut-être utile d'intégrer « la démarche du NOCTRAN » dans un plan de communication national sur l'utilisation des hypnotiques. Un retrait isolé ne semble pas pouvoir changer les données de santé publique en matière de consommation d'hypnotiques.

Il présente un graphe. Le graphe montre que les contraintes imposées à l'utilisation du ROHYPNOL ont impliqué un transfert total des prescriptions vers l'IMOVANE et le STILNOX avec des produits associés.

Les propositions du laboratoire sur le NOCTRAN sont :

- L'amélioration de l'usage. Aucune promotion n'a jamais été faite, le laboratoire pourrait participer à une campagne sur une meilleure utilisation des hypnotiques et une politique de sevrage.
- La réduction des conditionnements sur des durées très courtes en imposant aux médecins une posologie maximale de 1 comprimé par jour. En effet, les médecins prescrivent 2 ou 3 comprimés par jour pour augmenter la délivrance à chaque ordonnance en pharmacie, ce qui évite au patient de revenir.

En cas de retrait du marché, le laboratoire attire l'attention de la commission sur le fait qu'au regard de l'utilisation chronique par certains patients (85 %) et des délais de sevrage, le produit devra être laissé sur le marché pendant une période de neuf mois.

M. CARON a des doutes sur le caractère « filé » des doses de principes actifs du NOCTRAN.

M. POIRAUD précise qu'il s'agit uniquement du neuroleptique.

M. CARON note que des effets indésirables sont clairement imputables au NOCTRAN. Il pense qu'on ne peut pas « gommer d'un trait » les effets indésirables relativement spécifiques du produit et relatifs à ses différents principes actifs.

M. POIRAUD précise qu'il ne les avait pas « enlevés », mais qu'il avait simplement indiqué que ces effets indésirables étaient extrêmement limités. La dose est 40 fois inférieure à celle du TRANXENE en termes thérapeutiques.

M. CARON fait remarquer que dans de tels produits, il y a un cumul d'effets indésirables dont certains sont spécifiquement liés à la classe pharmacologique utilisée.

Il s'étonne par ailleurs que la diminution des indications, et notamment la suppression de l'insomnie chronique, n'ait pas entraîné une diminution des ventes.

M. POIRAUD explique que cela traduit une fois encore l'utilisation des hypnotiques en France. Cela est constant pour tous les hypnotiques. Il s'agit d'un problème d'utilisation de la classe et non un problème d'utilisation du NOCTRAN. Il ajoute qu'aucune action de communication n'a jamais été faite sur le produit.

M. CARON accepte l'argument. Il fait cependant observer que des mesures qui devaient se révéler efficaces dans les cinq ans, se sont révélées totalement inefficaces.

M. POIRAUD explique que le laboratoire n'était pas détenteur de la molécule en 1988. Le laboratoire n'a d'ailleurs eu aucune réunion avec la Commission Nationale de Pharmacovigilance sur ce produit.

M. CARON indique que le mésusage du produit est persistant. L'utilisation chronique est persistante et la diminution de posologie préconisée à 5 mg chez les sujets âgés ne s'opère pas. Ce sont des faits nouveaux par rapport à l'étude de 2005.

M. POIRAUD fait remarquer qu'il s'agit d'un mésusage total de toute la classe.

M. CARON indique que le risque de surdosage reste de plus manifeste avec l'observation d'un cas où le produit est pris de façon isolée en surdosage volontaire avec un décès. Le risque du NOCTRAN donc

apparaît clairement et ne s'est pas amélioré en cinq ans, alors qu'il s'agit un médicament dont l'utilisation est à visée purement symptomatique dans une pathologie relativement bénigne.

M. POIRAUD regrette de ne pas avoir les données de pharmacovigilance pour les autres hypnotiques. Ce serait pourtant très utile, y compris pour les firmes pharmaceutiques.

Il indique que les données du laboratoire ne montrent aucune différence puisque ces produits sont également utilisés en association. Il comprend parfaitement l'argument du mésusage. Il déplore le mésusage global de la classe. Le fait de montrer du doigt un seul produit du marché va impliquer un transfert vers une autre molécule, avec d'autres associations. Il veut être sûr qu'en termes de santé publique, il y ait un véritable apport.

M. BOUR revient sur l'absence de promotion de l'industriel sur le NOCTRAN. Il s'étonne qu'au regard des 85 % de mésusage, il n'y ait pas eu de campagne d'information du laboratoire pour réduire ce mésusage. « Ce n'est pas parce que les autres ne font rien que vous ne devez rien faire ». Le laboratoire doit contribuer à la santé publique.

M. POIRAUD confirme que le produit n'a fait l'objet d'aucune promotion et donc d'aucune communication.

M. VITTECOQ indique qu'il est reproché au laboratoire de n'avoir rien fait pour lutter contre le mésusage.

M. POIRAUD expose qu'il n'y a pas eu d'alerte particulière en pharmacovigilance vis-à-vis de mesures à prendre. Les autorités n'ont jamais alerté le laboratoire sur ce produit. Il rappelle qu'il n'y a jamais eu de réunion de discussion de pharmacovigilance sur ce produit.

M. BOUR fait remarquer que le mésusage fait partie de la pharmacovigilance.

Mme LEMER aimerait revoir la diapositive concernant les mesures qui seront prises par le laboratoire. Elle fait remarquer au sujet de la proposition « fixation d'une posologie maximale à un comprimé par jour » qu'il s'agit de la posologie actuelle.

M. POIRAUD lui répond qu'il s'agit de la posologie moyenne. Aujourd'hui, un patient peut se voir prescrire deux à trois comprimés par jour pour avoir une délivrance plus importante.

Mme LEMER demande si le laboratoire va faire des comprimés bi- ou quadri-sécables pour diminuer la posologie moyenne.

M. POIRAUD répond que c'est tout à fait envisageable.

Mme LEMER est surprise de ne pas avoir entendu parler du NOCTRAN isolément, mais uniquement des hypnotiques et de l'ensemble des produits. Or, on est en train d'analyser un produit. Il serait donc intéressant d'avoir des réponses sur ce seul produit et non pas « de dévier sur d'autres choses ». Le fait que d'autres produits ne sont pas bons ne rend pas le NOCTRAN meilleur ou moins bon. Elle souhaiterait avoir des réponses sur le produit.

Elle rappelle que le mésusage avait été l'objet d'une demande de retrait d'AMM en 2007. Malgré la suppression de l'indication insomnie chronique, le nombre de comprimés consommés n'a pas diminué. Le mésusage est donc plus que réel. Elle espère qu'une information a été faite au niveau des prescripteurs lors du changement de prescription.

Elle demande si tout cela a été fait et si le laboratoire réagit face à la réalité du mésusage.

M. POIRAUD répète qu'il n'y a pas eu de communication spécifique auprès des praticiens sur le mésusage du produit.

M. DOUCET indique que le discours du laboratoire est de dire « on n'est pas pire ». Ce discours n'est pas convaincant, le but n'étant pas de « se comparer avec les mauvais ».

Il aimerait connaître la justification pharmaco-thérapeutique de l'association de trois produits pour arriver à faire dormir quelqu'un. Il pense qu'aucune recherche n'a été faite à ce sujet. Les caractéristiques

pharmacocinétiques du RCP sont « hallucinantes ». Pour l'acépromazine et l'acéprométazine, la résorption est rapide et le volume de distribution important. Le métabolisme est également important.

Il estime qu'il est du devoir du laboratoire de faire un minimum de recherche concernant le produit. Il est d'accord sur le fait que les hypnotiques sont trop prescrits. Cependant, ce n'est pas une raison pour maintenir un produit qui contient trois psychotropes. Il fait remarquer que beaucoup de médecins pensent que le NOCTRAN ne contient qu'un seul psychotrope.

Il pense qu'une mesure minimum à prendre serait d'interdire le NOCTRAN aux personnes âgées. Il explique le produit n'est pas défendable, car le laboratoire n'a pas d'argument scientifique.

M. VITTECOQ fait remarquer que le laboratoire n'est pas responsable de l'AMM initiale. Cependant, il regrette que le laboratoire n'ait pas entrepris de réflexion ou de recherche durant les trois dernières années. Il indique que la commission aurait souhaité que le produit soit retiré du marché il y a trois ans. Le laboratoire a eu un sursis sur des aspects réglementaires et juridiques et n'a pas profité de ces trois ans pour développer des recherches.

M. POIRAUD explique que si le produit était développé aujourd'hui, ce ne serait sûrement pas un produit de ce type.

Il tient à préciser que les associations sont toujours très largement utilisées même quand il n'y a pas d'association dans le produit lui-même.

M. DOUCET « ce n'est parce que c'est fait que.. »

M. POIRAUD indique qu'il préférerait s'intégrer dans une campagne de communication générale qui pourrait être utilisée par tous les laboratoires que de retirer un produit isolé qui va aboutir à un « switch ». Il demande à la commission d'examiner ce qui se passe lorsqu'un produit isolé est retiré. Le fait d'avoir un discours très isolé aboutit finalement à une absence de stratégie au niveau d'une classe. Il propose à la commission de mesurer les effets indésirables lorsque le NOCTRAN sera retiré.

M. VITTECOQ indique qu'il est nécessaire qu'une campagne d'information soit mise en place en cas de retrait. Il ajoute qu'il ne peut pas compter sur le laboratoire puisqu'il n'a jamais fait de communication sur les trois dernières années. Il est évident qu'il ne peut y avoir de retrait sans une réflexion et une anticipation des conséquences.

M. VITTECOQ remercie le laboratoire.

Il demande à M. CARON d'exposer l'avis de la pharmacovigilance.

M. CARON indique que la position de la pharmacovigilance est très claire. Il fait remarquer que la Commission a un peu outrepassé sa mission en évaluant que le rapport bénéfice/risque était en l'état défavorable. Il propose donc de retirer le produit du marché, avec toutes les précautions pour ne pas favoriser de transfert massif.

M. VITTECOQ le questionne sur les éléments nouveaux. Il rappelle que la raison de la non-application de la dernière recommandation est l'absence d'éléments nouveaux.

M. CARON lui répond qu'il s'agit de la confirmation du mésusage et d'une non-diminution des chiffres de vente et de l'utilisation du produit, et ce, malgré la suppression d'une indication importante.

M. DETILLEUX se déclare surpris et troublé par les données présentées par la firme. En entendant la présentation de l'AFSSAPS, il regrettait l'absence de données comparatives, en particulier d'explications et d'éclairages sur le problème des GAG. En effet, pour l'observateur de terrain, il y a un vrai problème chez les gens âgés. L'attachement des personnes âgées à ce produit et la difficulté rencontrée pour modifier leurs habitudes apparaissent à peine dans les données fournies. Cela le surprend beaucoup.

Il est depuis longtemps en faveur de la suppression de ce produit. Cependant, un retrait sans action publique déterminée sur l'ensemble des mésusages n'aurait pas de sens en termes de santé publique.

Mme LEMER évoque un arrêt du Conseil d'Etat de 2007 qui minimise l'importance du fait nouveau en disant qu'un fait, même ancien, ré-analysé selon une hypothèse nouvelle est suffisant pour justifier un retrait d'AMM.

M. DOUCET rappelle que le NOCTRAN représente un hypnotique sur six dans certaines régions. Il ajoute que toutes les mesures prises par la HAS pour tenter de diminuer la prise de psychotropes après 65 ans se sont soldées par un échec, en raison du manque d'information du public.

M. DIQUET fait remarquer qu'il s'agit là encore d'un débat juridique et que cela est irritant. Il rappelle que le groupe de travail avait estimé qu'il n'y avait aucune justification à associer une benzodiazépine avec un neuroleptique. Le produit contient deux « vieilles » molécules qui sont anticholinergiques même à faible dose. Il rappelle qu'il s'agit aussi d'un antihistaminique. Il n'y a pas a priori de justification à associer un antihistaminique, un anticholinergique, un dopaminolytique chez une personne âgée en plus d'une benzodiazépine.

M. VITTECOQ désire passer au sujet de la PHOLCODINE. Il précise que la décision est du ressort de l'AMM.

M. LECHAT indique que la PHOLCODINE est le dossier le plus difficile.

Mme KREFT JAÏS indique que la problématique de la PHOLCODINE tient en une question posée au niveau européen sur le rôle éventuel de la PHOLCODINE dans la sensibilisation aux myorelaxants et la survenue d'effets indésirables de type hypersensibilité grave.

La question avait été posée pour la première fois en 2007 au niveau européen par la Norvège, au vu des données d'accidents d'allergie au curare survenus en Suède et en Norvège. Les données ont montré qu'il n'y avait pas d'accident au curare en Suède alors qu'il y en avait en Norvège. A ce moment, la seule différence entre les deux pays était la circulation de produits contenant de la PHOLCODINE en Norvège.

En ce qui concerne les réactions allergiques au curare, on sait que :

- les réactions anaphylactiques péranésthésiques sont majoritairement liées aux curares ;
- le mécanisme impliqué est souvent IgE-dépendant ;
- les curares les plus fréquemment impliqués sont suxamethonium et le rocuronium ;
- les ammoniums du groupement des ammoniums quaternaires sont responsables de l'activité pharmacologique et sont impliqués dans l'« allergénicité » des produits ;
- la plupart de ces réactions surviennent en l'absence de tout contact préalable avec un curare. Cela pose la question d'une sensibilisation croisée par un autre type de molécule contenant des groupements ammonio quaternaires ou ammonio tertiaires ;
- il existe une hypothèse concernant la PHOLCODINE qui a été mise en avant par un groupe norvégien et suédois (Johansson et Flovaag).

En Suède, à la suite du retrait du seul produit contenant la PHOLCODINE, plus aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté, dans les 10 ans suivant son arrêt.

En Norvège, en mars 2007, lorsque cette différence dans la survenue d'accidents au curare est constatée, le seul sirop antitussif contenant de la PHOLCODINE est volontairement retiré du marché par le titulaire de l'AMM.

En ce qui concerne les données récentes de la littérature, un article est publié en 2010 par Johansson et Flovaag. Il s'agissait d'un article multicentrique dont l'objectif était d'évaluer les liens entre les données de consommation de PHOLCODINE dans un certain nombre de pays (essentiellement européens) et la prévalence des IgE spécifiques à la PHOLCODINE, la morphine et le suxamethonium chez des sujets jugés atopiques. Les résultats de cette étude vont montrer une association significative entre la consommation de PHOLCODINE et la prévalence de la sensibilisation et des IgE spécifiques PHOLCODINE et morphine, tous pays confondus.

Aux Pays-Bas et aux Etats-Unis, il n'y a pas de produit contenant de la PHOLCODINE. Cela supposerait une consommation illicite aux Pays-Bas du fait de la libre circulation des médicaments en Europe. Une fois de plus, au niveau des Etats-Unis, l'hypothèse environnementale était posée.

L'association entre la consommation de PHOLCODINE et la prévalence des IgE spécifiques est toujours observée, si l'on fait abstraction du cas des Etats-Unis. La limite de l'étude est la relation entre la consommation officielle de PHOLCODINE et l'exposition réelle aux Pays-Bas. Le nombre de réactions anaphylactiques au curare n'est malheureusement pas connu dans les pays participants. Au moment où l'étude est publiée, les évolutions suite au retrait de la PHOLCODINE en Norvège ne sont pas encore connues.

Ces données vont être successivement présentées au comité technique de pharmacovigilance du 31 août 2010 et au PGR-PEPI en septembre 2010. Les données concernant les allergies liées au produit contenant la PHOLCODINE sont présentées. « Il n'y a pas grand-chose ». Il a été évoqué l'hypothèse d'une réaction croisée entre l'utilisation de PHOLCODINE et la présence des réactions d'hypersensibilité grave lors d'une exposition au curare. Lors de l'examen par le PGR-PEPI, on a évoqué la possibilité de recherche des IgE spécifiques de la PHOLCODINE ou la réalisation de tests cutanés spécifiques à la PHOLCODINE, tests qui ne sont pas réalisés en pratique courante lors d'un bilan d'une allergie au curare.

En France, dans le cas d'une allergie au curare, les protocoles extrêmement bien définis sont assez bien suivis (recherche d'allergie du curare et éventuellement réactions croisées).

La validation des tests cutanés standardisés vis-à-vis de la PHOLCODINE sur une population non exposée a soulevé un problème éthique. En effet, il ne paraissait pas éthique d'exposer des personnes non exposées préalablement et de risquer de les sensibiliser.

Une étude de prévalence des tests positifs chez des sujets ayant déjà présenté une réaction anaphylactique au curare a été menée. La difficulté était de trouver la population non exposée en France, sachant que la PHOLCODINE est largement utilisée chez les enfants et les adultes et que tous ces produits sont en PMF.

La conclusion de la première présentation était qu'il y avait des incertitudes importantes et qu'il semblait prématuré de proposer une étude qui puisse répondre à l'ensemble de ces questions.

En novembre 2010, un article concernant les résultats du retrait de la PHOLCODINE en Norvège est mis à la disposition de l'Europe. Il est observé :

- en moins de deux ans, une diminution des taux d'IgE spécifiques à la PHOLCODINE et la morphine ;
- en trois ans, une diminution de la fréquence d'anaphylaxie aux curares (56 cas en 2007, 34 cas en 2009, 18 cas au premier semestre 2010). Il y a donc une tendance à la diminution des accidents.

Pour l'agence des médicaments norvégienne, ce résultat renforce l'hypothèse de la PHOLCODINE et remet en question la pertinence du maintien sur le marché des spécialités antitussives à base de PHOLCODINE.

Ces nouvelles données et l'ensemble des données de la littérature vont être réexaminées par le groupe PGR-PEPI en novembre 2010. Il sera constaté :

- la diminution de la prévalence des IgE spécifiques dans la première année après le retrait de la PHOLCODINE ;
- la décroissance de la prévalence globale des IgE au fil des années ;
- la diminution significative de l'incidence des réactions anaphylactiques au curare.

Le groupe va se poser des questions sur les biais possibles concernant :

- les changements de pratique d'anesthésie générale ;
- la diminution du nombre d'anesthésies générales après mars 2007 ;

- la modification éventuelle des caractéristiques des patients testés.

Le PGR-PEPI conclut qu'en l'absence de biais suffisamment fort pour expliquer les évolutions présentées, les données conforteraient l'hypothèse de la PHOLCODINE. Il considère qu'il y a une bonne cohérence interne entre la sérologie (les taux d'IgE spécifiques) et la clinique, même si les preuves sont indirectes.

Le comité technique de décembre 2010 va revoir les données concernant les accidents aux curares en tenant compte de toutes les données de pharmacovigilance sur deux périodes différentes (2003-2004 versus 2008-2009), notamment les chocs anaphylactiques lors de l'exposition au curare. Il s'agit de données issues de la notification spontanée. Il va être observé :

- une augmentation du nombre de chocs anaphylactiques liés aux curares ;
- une consommation de médicaments à base de PHOLCODINE qui reste stable ;
- un risque d'anaphylaxie élevée avec les curares, notamment le suxamethonium et le rocuronium.

Ce constat est établi aussi bien pour l'étude suédoise que pour l'étude norvégienne. Le comité en déduit l'existence d'un signal clinique dans ces deux expériences scandinaves. L'intérêt thérapeutique des produits contenant de la PHOLCODINE méritait d'être examiné. En ce qui concerne les deux curares susmentionnés, leur utilisation est justifiée par leurs caractéristiques pharmacologiques permettant une induction rapide requise dans certaines interventions.

Cela va être discuté au groupe de pharmacovigilance européen en janvier 2011. Les conclusions, confirmées ensuite par le CHMP, sont un peu plus mitigées : les données disponibles ne permettent pas de lancer une procédure européenne, et notamment un article 107, sur le fait de l'augmentation d'un risque.

Une demande d'information non urgente est passée pour connaître l'état d'utilisation de ces produits dans l'ensemble des états membres. La PHOLCODINE est en circulation dans six pays (39 spécialités identifiées). Les indications sont à peu près les mêmes qu'en France.

L'analyse de l'ensemble des données, avec des preuves indirectes sujettes à discussion au niveau des différents groupes de discussion, conduit au lancement d'une procédure européenne de réévaluation du bénéfice/risque de la PHOLCODINE, le 28 janvier 2011.

Le dossier a été examiné par la commission nationale de pharmacovigilance du 3 mars 2011. La question posée est la suivante : au regard des données disponibles suggérant que la PHOLCODINE pourrait être à l'origine des accidents aux curares, faut-il attendre la fin de la procédure européenne de réévaluation du bénéfice/risque de la PHOLCODINE prévue en juillet 2011 ?

Après examen et discussion avec l'ensemble des membres de la commission de pharmacovigilance, les experts CRPV de Nancy et le Professeur MERTES (allergo-anesthésiste), la commission nationale de pharmacovigilance s'est prononcée (18 voix pour, 10 voix contre, 1 abstention) pour l'attente des résultats de la réévaluation bénéfice/risque européenne.

M. LECHAT se pose la question suivante. Etant donné qu'on a des anticorps anti-PHOLCODINE, pourquoi n'y a-t-il pas d'accident allergique quand la PHOLCODINE est ré-administrée ? Comme les produits administrés sont très nombreux, on devrait avoir des accidents d'allergie à la PHOLCODINE.

Mme KREFT JAÏS indique que le comité technique avait commencé par examiner les différentes sortes d'accident pouvant survenir avec les produits contenant de la PHOLCODINE. Il y a extrêmement peu d'accidents allergiques signalés.

Concernant les curares, en France, chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité grave, il n'y a pas de recherche d'IgE spécifiques PHOLCODINE. Cela ne fait pas partie du panel de tests effectués lors de l'exploration des accidents. Par ailleurs, il n'y a pas non plus de test cutané. Elle note que ces tests cutanés sont à double tranchant, car ils peuvent être extrêmement sensibilisants.

M. LECHAT lui indique qu'elle n'a pas répondu à sa question : y a-t-il des accidents d'allergies ?

Mme BARBAUD pense que les patients qui font un choc au curare sont extrêmement entourés et font attention aux médicaments qu'ils prennent ensuite. On n'a donc pas eu beaucoup d'occasion de voir des patients reprendre de la PHOLCODINE après un choc au curare.

Inversement, dans une consultation d'allergie médicamenteuse, les personnes présentant une suspicion de choc à la PHOLCODINE sont rares.

Quoi qu'il en soit, le fait d'avoir une molécule qui « croise » peut « booster » la production d'IgE. En matière d'allergie, on peut avoir un seuil de réactivité qui n'aurait pas été atteint sans prendre de PHOLCODINE. Malheureusement, lorsqu'on expose à un curare un patient ayant récemment pris de la PHOLCODINE, les IgE sont à des taux suffisants pour avoir des manifestations extrêmement sévères. Il faut garder ce premier point en tête.

Deuxièmement, dans cette chronologie, le taux d'IgE qui, éventuellement, « re-diminue » est un phénomène connu avec la bêta-lactamine. Le taux de bêta-lactamines augmente à chaque fois que le patient est « boosté » avec une molécule qui donne des réactions croisées, ce qui donne un seuil d'exposition différent.

Enfin, les chocs anaphylactiques sont beaucoup plus sévères en règle générale avec les molécules administrées par voie injectable. Il y a donc, en plus, une autre voie d'administration et un risque accru de choc anaphylactique.

M. CARON indique que ce n'est pas parce qu'on développe des anticorps anti-PHOLCODINE que l'on va faire un accident à l'administration de la PHOLCODINE, et notamment des IgE et libérer de l'histamine. Au niveau du suxaméthonium, on souligne l'importance de la distance entre les deux ammoniums pour que l'histamino-libération puisse se produire. Il est possible d'imaginer que dans d'autres molécules, les distances entre les ions ammonium puissent être différentes et ne pas avoir la capacité de dimériser les IgE.

M. DIQUET se demande, au sujet de la spécificité des tests utilisés, quel est le référent, le standard. Quelles sont les valeurs prédictives positives et les valeurs prédictives négatives des tests en eux-mêmes ? Tant qu'on n'a pas les chiffres, est-ce que la présentation sur un test biologique d'une réaction croisée entre la PHOLCODINE et un autre ammonium quaternaire n'est pas un artefact ?

Mme KREFT JAÏS lui explique que ses questions sont identiques à celles qui ont été posées au sein de la commission. Il y a des preuves indirectes qui ont conduit la Norvège à retirer la PHOLCODINE. Effectivement, les preuves sont surtout indirectes et semblent plus ou moins robustes. Il n'y a pas de réponse aux questions de M. DIQUET. C'est la raison pour laquelle, lors de l'évaluation bénéfice/risque, ces questions ont été posées aux firmes.

M. VITTECOQ fait remarquer à M. DIQUET que si l'on pose la question aux firmes, on n'aura jamais la réponse. Les firmes ne vont jamais faire les études.

M. DIQUET indique que si les kits disponibles pour identifier les IgE ne sont pas validés vis-à-vis des molécules en elles-mêmes, ce n'est pas la peine de le demander aux firmes. Il faut le demander aux fabricants de réactifs.

M. BIOUR aimerait savoir quels sont les risques encourus si on attend jusqu'en juillet ?

M. VITTECOQ lui rappelle que le choc au curare est un des chocs médicamenteux les plus graves.

M. BIOUR lui fait remarquer que le risque n'a pas disparu en Norvège, il a été divisé par deux.

Il s'adresse aux allergologues et leur demande comment ils expliquent qu'en deux ans d'arrêt de commercialisation, on supprime une réactivité allergique. A son avis, l'allergie est réactivée après. « Ça ne tient pas la route ».

Mme BARBAUD pense qu'il s'agit de la différence entre les manifestations allergiques et la sensibilisation. La sensibilisation va exister toute la vie. Les manifestations allergiques ne vont se produire qu'à un certain taux d'IgE d'un patient à l'autre. On peut donc imaginer que le taux diminue.

Ceci est décrit dans l'article norvégien paru dans *Allergy*. On voit que les taux s'effondrent, dans l'année qui suit, à un niveau qui n'est peut-être pas suffisant pour révéler les manifestations cliniques. Cependant, le patient gardera toujours des lymphocytes mémoires qui ont reconnu ces molécules. Il s'agit d'un concept général en allergologie : il peut y avoir des anticorps et seuls un certain nombre de patients vont présenter des manifestations cliniques.

Il y a un seuil de réactivité. Ainsi, le tout ou rien, classique des cours d'antan sur l'allergie, est faux.

M. LECHAT récapitule donc qu'un patient ayant pris de la PHOLCODINE reste allergique, même si le produit est retiré du marché. Ainsi, il réagira à une injection au curare, 10 ans plus tard, par un accident ; ou du moins court le risque d'un tel accident au curare.

Il répète qu'il reste à risque même si la PHOLCODINE a été retirée.

M. VITTECOQ prend l'exemple critique d'une prise de PHOLCODINE juste avant l'intervention.

Mme BECCHIO demande s'il est possible de connaître la prise récente de PHOLCODINE avant l'utilisation de curare pour rechercher alors les taux d'IgE et d'anticorps.

M. VITTECOQ approuve une discussion avec la société française d'anesthésie et de réanimation; mais il doute du résultat.

M. LIARD précise que la PHOLCODINE est vendue « devant le comptoir ». L'arrêté à propos de ce type de vente stipule que les produits ainsi vendus ne doivent pas présenter de danger. Ainsi, étant donné la suspicion, quelle est la légitimité du maintien de ce type de vente ?

M. VITTECOQ préconise que la vente soit réservée à l'arrière du comptoir pour permettre au pharmacien de poser des questions sur une éventuelle hospitalisation.

M. LIARD conclut qu'il faut que la commission s'autosaisisse pour décider aujourd'hui. Les deux décisions sont -1- sur la suspension et -2- dans le cas de non-suspension, sur le statut de médicament de prescription officinale.

M. CARON rapporte les discussions de la commission nationale où il était fait état des substituts à la PHOLCODINE qui ne sont pas dénués de risques. Il cite la codéine et la codéthyline qui ont dans leur structure le groupe ammonium. Les réponses des pays européens en juillet 2011 pourraient aider à prendre une décision plus aboutie que celle atteinte ce jour. Toutes les hypothèses doivent être envisagées.

M. VITTECOQ pense que le sujet a été traité. Il informe que la commission d'AMM doit maintenant rester seule dans la salle.

M. MARANINCHI approuve. Il souligne la richesse de la confrontation des deux commissions. Il remarque que la commission d'AMM est souveraine pour la légitimité des votes. La commission de pharmacovigilance s'étant exprimée, elle est remerciée.

M. VITTECOQ demande à Mme BECCHIO de rester pour le vote.

M. MARANINCHI continue en disant que tous les membres de commission d'AMM vont pouvoir voter et prendre la décision.

M. VITTECOQ remercie tous les membres de la commission nationale de pharmacovigilance, notamment de leur présence matinale et fidèle. Il pense que la réunion des deux commissions sera renouvelée.

M. VITTECOQ lit la première question : NOCTRAN, êtes-vous pour ou contre le maintien sur le marché ?

Résultat des votes : Contre : 23 (unanimité des membres présents)

M. LECHAT explique qu'il est possible de décider de la suspension ou du retrait. En effet, comme il s'agit d'un produit uniquement français, il n'y a pas d'article 107.

M. VITTECOQ précise que cela implique une recommandation par rapport au switch et d'autres sujets à étudier. Il pense que le délai de 9 mois donné par l'industriel est peut-être discutable. Il ne s'agit pas d'un retrait immédiat, mais étant donné le travail à faire, d'une action dans les 6 mois.

M. LECHAT témoigne en ce sens.

M. LECHAT explique que la question sur le sujet NIMESULIDE est la suspension immédiate ou l'attente du résultat de l'arbitrage du CHMP en mai.

M. VITTECOQ pense qu'il est possible d'attendre, mais qu'il faut donner l'information au CHMP sur la position de la commission d'AMM.

M. LECHAT dit que le vote n'a donc pas de valeur. Il rappelle que la commission a le pouvoir de suspension. Il signale toutefois qu'un vote de suspension en opposition à la décision du CHMP est inutile puisque la décision du CHMP sursoit celle de la commission. Le résultat du vote est donc intérimaire à la décision du CHMP. Ainsi si le CHMP est pour le maintien, la suspension sera levée (comme dans le cas du KETOPROFENE).

M. BELEGAUD souligne que le laboratoire peut demander des délais. Prenant en compte la situation médiatique actuelle, il encourage à la suspension. Il souhaite d'ailleurs que son choix de suspension soit noté dans le compte-rendu.

M. VITTECOQ dit qu'il est donc préférable de ne pas voter.

M. RICHE exhorte à prendre ses responsabilités, puisque toutes les informations sont disponibles.

M. LECHAT rétorque que les informations sur les nouvelles prescriptions ne sont pas disponibles. Il s'appuie d'ailleurs sur le fait que le débat du CHMP dure depuis 3-4 ans. En effet, la comparaison aux autres anti-inflammatoires n'est pas évidente. Ainsi, le débat au CHMP ayant lieu deux mois plus tard, il est possible d'attendre.

M. RICHE dit être traumatisé.

Mme CASTOT témoigne de ce même sentiment. Elle rappelle cependant que la phase d'arbitrage actuelle implique qu'une décision inopinée d'un pays de suspension doit être prise sur des arguments robustes et des faits nouveaux. Elle explique que les faits nouveaux qui ont entraîné la reprise du dossier sont le déremboursement par la haute autorité, le contexte actuel et l'étude qui doit être présentée au CHMP. Elle conclut que la décision sera prise de toute façon en mai par le CHMP ou par la commission d'AMM.

M. VITTECOQ cite la question : pour ou contre attendre la fin de la procédure européenne de réévaluation du bénéfice/risque.

Au vu de toutes ces données et du fait que le CHMP doit statuer dans les prochaines semaines (mai 2011), la Commission propose de revoir le dossier dès l'avis européen.

Mme CASTOT dit que la commission de pharmacovigilance a été claire. Seulement 6 des 27 pays ont le produit. Elle imagine donc que ceux qui ne l'ont pas s'y opposeront. Elle rappelle les deux problématiques. D'une part la difficulté de compréhension du rôle de la PHOLCODINE par rapport à l'ensemble des autres morphiniques : quels antitussifs remplacent la PHOLCODINE dans les Etats qui l'ont supprimé ? D'autre part, quelle que soit la position du CHMP, la commission se prononcera de manière définitive grâce aux informations supplémentaires, étant donné qu'il sera nécessaire d'agir avant ou pendant le mois de septembre lorsque l'utilisation de la PHOLCODINE comme antitussif reprend.

M. VITTECOQ souhaite connaître la question posée au CHMP.

M. LECHAT indique qu'il s'agit d'un article 31 sur l'évaluation du bénéfice/risque. « Le bénéfice/risque de la PHOLCODINE est-il favorable » ? S'il est favorable, le produit reste et s'impose à tous les Etats membres sans possibilité de revenir en arrière. Si le CHMP vote le retrait, alors il s'agit d'un retrait dans tous les pays européens.

M. VITTECOQ souligne l'importance de ce point. Il déduit qu'il vaut mieux décider maintenant si la commission pense que le retrait est nécessaire.

M. LECHAT précise qu'il ne s'agit pas d'un retrait, mais d'une suspension, en France.

M. VITTECOQ dit que le dossier est fort compliqué, car la pharmaco- et l'épidémio- ne permettent pas d'avoir des données tangibles sur lesquelles s'appuyer.

M. RICHE demande quand la décision d'attente serait publiée sur le site public de l'AFSSAPS. Il rappelle la situation et le besoin de réflexion sur le rôle de la commission dans un dossier européen.

M. VITTECOQ demande la sérénité. Il dit que les membres anxieux ne doivent plus participer aux votes.

M. RICHE se demande quelle réaction il peut y avoir si, entre la décision de retrait du CHMP et celle de la commission, il y a deux morts.

M. LECHAT rappelle que la commission a déclenché l'arbitrage.

M. RICHE rétorque que la logique ne s'applique pas.

M. LECHAT répond que les arguments scientifiques et médicaux sont nécessaires à la prise de décision. Le débat scientifique n'est pas tranché. La commission a déclenché l'arbitrage. Le communiqué de presse de l'après-midi évitera les fuites vers le Figaro.

M. RICHE hésite.

M. LECHAT insiste sur la date du communiqué de presse cet après-midi et non le lendemain.

M. VITTECOQ trouve la situation ingérable, car elle dépend du pouvoir d'influence vis-à-vis du CHMP.

M. RICHE approuve.

M. VITTECOQ demande un vote de tendance. Il souligne que les informations au CHMP en juillet seront les mêmes.

M. LECHAT conteste, car il sera demandé les données des firmes et des autres pays.

M. VITTECOQ demande si l'on est pour ou contre le maintien de la PHOLCODINE sur le marché.

M. LECHAT conteste qu'il s'agisse de la question posée à la pharmacovigilance. Il faut être cohérent avec la question posée à la pharmacovigilance. Il explique : la question est d'attendre ou de ne pas attendre. La pharmacovigilance a répondu qu'il est possible d'attendre.

Mme KREFT JAÏS rappelle que la question à la commission nationale de pharmacovigilance a été posée par la commission d'AMM.

M. VITTECOQ pose la question : êtes-vous pour ou contre attendre la fin de la procédure ?

M. DIQUET souligne qu'un vote favorable induit un deuxième vote.

M. VITTECOQ acquiesce.

M. LIARD réplique que le refus d'attendre signifie le désir de la suspension immédiate.

M. LECHAT récapitule. Attendre équivaut à ne rien décider : « on attend ». Etre contre attendre implique un nouveau vote sur la suspension.

M. VITTECOQ acquiesce et répète : « être pour ou contre attendre le CHMP ». Il signale que le quorum est atteint et en remercie l'audience.

La Commission d'AMM s'est prononcée en faveur de l'attente de la fin de la procédure européenne de réévaluation du bénéfice/risque de la pholcodine (Article 31) dont les conclusions devraient être rendues en juillet 2011 (Résultat du vote : Pour : 18, Contre : 5).

Il demande l'accord de modifications de RCP à la demande de centres de pharmacovigilance ou pour des traductions pour ANASTROZOL, CONTRACNE, HALDOL, toutes les modifications pour le LAGARCTIL, ESTROFEM, GONADOTROPHINE, SYLVIANE, STAGID, NASACORT, CIVIGEL, INDOCOLLYRE, DECAPEPTYL.

M. LIARD demande au Président l'approbation de l'essentiel des décisions pour le groupe PMF. Il demande néanmoins que deux produits soient reportés pour être discutés : FLURBIPROFEN THERAMEX (point de discussion sur les effets secondaires rénaux et sur la pharmacovigilance), MUCOMYST 200mg (discussion commencée par email).

M. VITTECOQ demande l'approbation du groupe Conditions de prescription et de délivrance (CPD) qui a été examiné dans le détail avec Madame BONGRAND. Il aimerait que PHOLCODINE soit immédiatement enlevée de la vente devant le comptoir. Il demande s'il y a consensus pour que PHOLCODINE ne reste pas devant le comptoir. Il explique que laisser PHOLCODINE en prescription libre ne répond pas au problème. M. VITTECOQ propose de repousser cette discussion à la prochaine commission compte tenu de l'heure tardive.

Commission d'AMM du 3 mars 2011

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-Présidents :

M. Jean-François BERGMANN

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRE TITULAIRE	MEMBRE SUPPLEANT
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M. Serge BAKCHINE	
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jean-François BERGMANN	
M. Marc-André BIGARD	
M. Michel BIOUS	
Mme Marie-Claude BONGRAND	Mme Joëlle FAUCHER-GRASSIN
	M. Rémy GAUZIT
M. Michel DETILLEUX	M. Jean-Jacques MONSUEZ
M. Bertrand DIQUET	M. Bernard ROUVEIX
M. Jean DOUCET	
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. Christian JACQUOT	
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
	M. Michel GUERBET
M. Charles MASSON	M. Thomas BARDIN
M. Jean-Louis PRUGNAUD	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	Mme Mireille BECCHIO
M. Christian RICHE	M. Thierry TRENQUE
M. Jean-François SCHVED	M. Benoit POLACK
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
<u>REPRESENTANTS DES ACADEMIES</u>	
M. Jean Paul GIROUD	M. Jean-Paul TILLEMENT
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN

PRESIDENTS DE COMMISSION

Commission Nationale de la Pharmacovigilance : M. Jacques CARON

Commission des Stupéfiants et des Psychotropes représentée par M. Michel MALLARET

Membres de droit

Le Directeur général de l'Afssaps : Monsieur Dominique MARANINCHI
Représentant : Monsieur Philippe LECHAT
Le Représentant du Directeur général de la Santé : Mme Isabelle ANGLADE

Invitées : HAS

Mme Michelle JOYON

Mme Valérie IZARD

Participants de la commission de pharmacovigilance

Madame Annick BARBAUD

Monsieur Jacques BERNARD

Monsieur Patrick CARLIER

Monsieur Jacques CARON

Monsieur Marc BARDOU

Monsieur Frédéric BERA

Monsieur Gilbert DERAY

Madame Pascale DUGAST

Monsieur Michel ANDREJAK

Monsieur Jean-Paul GIROUD

Madame Claire GUY

Monsieur Georges HAZEBROUCQ

Monsieur Eric JACQUES

Monsieur Loic JAVAUDIN

Madame Marie-Josèphe JEAN-PASTOR

Madame Agnès LILLO-LE LOUET

Madame Pascale LAINE-CESSAC

Madame Marie-Laure LAROCHE

Madame Claudine LEMER

Monsieur Michel LIEVRE

Monsieur Louis MERLE

Madame Ghada MIREMONT-SALAME

Monsieur Gilles PELLETIER

Madame Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Monsieur Philippe SAVIUC

Madame Catherine SGRO

Monsieur Michel MALLARET

Participants de l'Afssaps

Madame Anne CASTOT

Madame Julie CAVALIER

Madame Peggy CHOCARNE

Madame Catherine DEGUINES

Monsieur Arnaud de VERDELHAN

Madame Nathalie DUMARCET

Madame Claire FERARD

Monsieur Sylvain GUEHO

Madame Aline JEAN

Madame Carmen KREFT JAIS

Madame Véronique LAVERGNE

Monsieur David MORELLE

Madame Catherine REY QUINIO

Monsieur Antoine SAWAYA

DOSSIER NEXEN

Audition : Laboratoire THERABEL LUCIEN PHARMA– Laboratoire HELSINN

- M. Nicolas MOORE
- M. DARIO CERIANI
- M. Didier WOLF
- M. Mario BERTAZZOLI
- Mme Florence VIGOUROUX

DOSSIER NOCTRAN

Audition : Laboratoire MENARINI

- M. Thierry POIRAUD
- Mme Marine DUBOIS
- M. Edouard PLATEAU