

Commission d'AMM du 09 juin 2011

VERBATIM

M. VITTECOQ : Merci à tous d'être ici pour cette 501^e commission d'AMM.

- **Approbation du procès verbal de la réunion de la Commission n° 500 du 26 mai 2011**

M. VITTECOQ : Je vous propose qu'on commence tout de suite par l'approbation du PV. Avez-vous des commentaires particuliers ? S'il n'y a pas de commentaire, on va considérer qu'il est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

Evaluateur de l'Afssaps : Je vais faire comme d'habitude le petit point sur les conflits d'intérêts qui sont également mis sur table pour les dossiers de l'ordre du jour et ensuite par personne. Bien sûr, je les rappellerai, le cas échéant, en séance.

M. DOUCET : Est-ce qu'on aura un résumé des conclusions des Assises du Médicament ? En principe, cela devait paraître.

M. MARANINCHI : Nous avons déjà mis sur intranet les rapports de synthèse des six groupes, qui sont disponibles et publics, et sont aussi sur le site du ministère. Si vous le souhaitez, on va peut-être faire une diffusion à tous les membres de la commission pour qu'on partage, tous, les mêmes documents. Par contre, le rapport final du Rapporteur général, synthèse de la synthèse, sera remis au ministre le 23 juin. Personne ne le connaît pour l'instant.

M. HEBERT : Nous nous posons la question d'avoir un jour, à une séance, une petite discussion entre nous parce qu'un certain nombre de sujets nous concernant sont abordés. Ce serait bien que l'on puisse en parler tous ensemble.

M. BERGMANN : Je crois que c'est une très bonne idée. Nous pourrions faire une inter-commission avec plusieurs commissions de l'AFSSAPS (cette commission et les autres) où il y aurait la restitution. Après, il faut réfléchir aux opportunités ; on peut le faire avant le rapport d'Edouard COUTY, mais cela « remettrait une couche » par rapport aux deux assemblées générales de synthèse, dont une sur l'international ; et je n'ai pas l'impression que nous allons beaucoup avancer. Par contre, dès la remise du rapport (aux alentours du 25 juin par exemple), on peut avoir un groupe de travail et d'échange autour de la restitution. Cela me paraît tout à fait légitime.

M. MARANINCHI : Cela vous convient ? Si vous le souhaitez, on peut le faire avant, mais je crains que l'on n'ait pas beaucoup plus d'éléments que ceux que nous connaissons maintenant. Je crois qu'il faudra un peu plus d'une heure. Il est vrai qu'il y aura une commission d'AMM le 23 juin. On peut prendre un moment pendant la commission d'AMM, mais cela mérite quand même qu'il y ait plusieurs commissions et qu'on ait un débat général sur la teneur du rapport et des orientations que le ministre va donner.

M. VITTECOQ : Je pense que l'idée de faire quelque chose de transversal sur l'agence, incluant les groupes et les acteurs impliqués y compris l'évaluation interne (c'est l'institution), est bonne. Par contre, j'émet des réserves sur quelque chose qui reste strictement axé sur l'AMM, parce que s'il s'agit d'ouvrir des débats,

cela risque d'être compliqué. On peut, à la limite, avoir une discussion avant le rapport d'Edouard COUTY, mais, d'après ce que j'ai compris, son rapport doit arriver très rapidement. C'est plus tard ?

M. MARININCHI : Le 23 juin, il le remet au ministre, qui en aura la primeur.

M. VITTECOQ : On va y réfléchir.

M. MARININCHI : En tous les cas, il s'agit d'une bonne idée sur le principe.

▪ **Modification d'AMM de médicaments du système nerveux central**

Evaluateur de l'Afssaps : Je vous rappelle le contexte. La toxicité de la méthadone a conduit l'AFSSAPS à mettre en place une surveillance très étroite. Cette surveillance est assurée par les trois réseaux de vigilance qui sont l'addictovigilance, la pharmacovigilance et la toxicovigilance, et également par le laboratoire depuis la commercialisation de la gélule en 2008. Depuis la mise en place de ce suivi, un bilan est présenté systématiquement chaque année aux différentes commissions (la commission d'AMM, la commission de pharmacovigilance et la commission nationale des stupéfiants et psychotropes). Le bilan de ce suivi est globalement rassurant sur le risque d'abus et de détournement de la méthadone. En revanche, plusieurs cas d'intoxication accidentelle chez l'enfant ont été rapportés, aussi bien pour la forme sirop que pour la forme gélule. Dans la majorité des cas, les patients avaient déconditionné à l'avance les gélules de leurs blisters pourtant sécurisés et/ou ouverts les flacons de sirop pourtant munis d'un bouchon de sécurité. Compte tenu de ce bilan positif, à l'exception du risque d'intoxication pédiatrique, l'AFSSAPS a décidé, sur proposition des trois commissions, d'assouplir les conditions de prescription et de délivrance de la gélule sous réserve que le laboratoire mette en place un PGR (Programme de Gestion de Risques) renforcé afin de limiter le risque d'intoxication pédiatrique. Ce PGR, qui a été mis en place depuis la commercialisation de la gélule, comprend des mesures d'information destinées aux professionnels de santé et également aux patients et à leur entourage. Une étude d'impact sera réalisée par le laboratoire, permettant d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation. Enfin, l'AFSSAPS maintient, bien sûr, le suivi assuré par les trois réseaux.

Evaluateur de l'Afssaps : Juste pour dire que le sujet était passé en commission l'année dernière. La commission d'AMM avait acté l'élargissement et l'assouplissement des conditions d'accès à la méthadone gélule, cependant sous réserve que des mesures soient prises quant à la sécurisation, et surtout la communication vers les médecins et les patients.

M. TRINH-DUC : J'avais proposé l'an dernier d'associer la Société française de médecine d'urgence. J'avais dit lors des commissions précédentes qu'en cas d'intoxication, volontaire ou pas, avec ce genre de produit clairement identifié, on ne sollicitait pas obligatoirement le centre antipoison ; donc, le signal ne remontait pas au niveau de la pharmacovigilance et/ou des centres antipoison. Je trouvais qu'il aurait peut-être été intéressant, lorsqu'il y a un PGR sur un produit très ciblé, de pouvoir y associer la Société française de médecine d'urgence, soit pour l'y impliquer en établissant une sorte de contrat pour que les informations puissent remonter en précisant clairement les éléments que l'on souhaite avoir, soit en faisant simplement une information et en disant qu'il existe un PGR spécifique pour ce type de produit et qu'il faut essayer de faire en sorte de le signaler au centre de pharmacovigilance ou au centre antipoison de la région.

Evaluateur de l'Afssaps : Il est vrai que dans les mesures proposées, dans le cadre du PGR, il s'agit principalement de mesures de communication à l'égard des patients et des professionnels de santé. Ce sont des choses qui vont être mises en place rapidement.

M. VITTECOQ : M. TRINH-DUC avait dit l'année dernière que le contact avec la médecine d'urgence est important.

Evaluateur de l'Afssaps : Dans tous les cas, la communication est privilégiée et des actions de communication ont déjà été développées.

M. TRINH-DUC : La communication, je l'ai bien entendue. Il s'agit simplement de participer à la veille et à faire remonter les informations puisqu'il n'y a probablement pas de signalement quand nous avons des intoxications à la méthadone.

M. MARININCHI : Je propose que l'on passe peut-être par votre intermédiaire pour faire, dans la suite de cette commission, une diffusion très spécifique aux membres de la Société française de médecine d'urgence via votre intermédiaire ; communication à travers laquelle on leur rappelle les contacts auxquels ils peuvent déclarer et on les re-sensibilise. Je suis très sensible à l'importance de communications très directes sur des classes de professionnels qui repèrent et qui peuvent participer. On vous recontactera donc.

Pour nous, il s'agit d'un problème général – et je vous remercie de votre intervention – qui pourrait nous permettre de donner accès à un fichier de professionnels (par exemple des membres de la Société française de médecine d'urgence) pour leur donner directement les informations et pour pouvoir récupérer des informations en retour. On va, dès la semaine prochaine, ouvrir sur le site de l'AFSSAPS une rubrique intitulée « AFSSAPS info » avec la possibilité de s'abonner comme DGS-urgent. Par catégorie de professionnel, on pourra cibler un certain nombre d'informations. Si vous pouviez le véhiculer, cela permettrait à l'ensemble des services de pouvoir toucher très vite et très directement les personnes et aussi de faire des rappels et les tenir au courant quand il y a des problèmes. Chaque fois, on fera un relais avec la pharmacovigilance et la toxicovigilance pour rappeler que c'est important. On pourra évidemment récupérer des informations ascendantes, aussi.

M. TRINH-DUC : C'est un petit peu hors sujet, mais puisque vous abordez la question : je crois qu'il avait été prévu d'établir des conventions avec les sociétés savantes justement pour « trier » l'information qui émane de l'agence de façon à pouvoir s'en faire le relais par le biais de fil RSS et similaires. Malheureusement, à ce jour, cela est resté « lettre morte ».

M. MARININCHI : Je suis à votre disposition. Nous avons maintenant une direction de la communication dont les coordonnées sont visibles (Suzanne COTE), qui est structurée et qui organise cela progressivement, société par société, le but étant de pouvoir diffuser. On rencontrera donc très volontiers la société en question et toutes les autres (les 160 sociétés savantes françaises).

Evaluateur de l'Afssaps : Juste pour préciser qu'aujourd'hui en commission d'AMM, il s'agit de modifications du résumé des caractéristiques du produit, de la notice et de l'étiquetage qui sont soumises à votre appréciation en raison du risque d'intoxication accidentelle chez l'enfant et les patients non dépendants aux opioïdes. On rappelle aux patients de ne pas déconditionner parce que l'on s'est aperçu que, très souvent, le patient déconditionne à l'avance les gélules ou même parfois le flacon de sirop de méthadone. Je ne vais pas reprendre les propos de Madame RICHARD en ce qui concerne les informations qui vont s'adresser directement aux patients ou aux professionnels de santé pour rappeler cette information.

M. VITTECOQ : Si tout le monde est d'accord sur la modification du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) qui concerne des points qui détaillent les aspects de sécurité... A l'heure actuelle, combien avons-nous de cas d'intoxication chez l'enfant ?

Evaluateur de l'Afssaps : Concernant les deux premières années de suivi, il y a eu 24 cas d'intoxication, 9 avec la gélule (dont 1 concernant la gélule beige) et 15 avec le sirop. Concernant la troisième année, on a eu 11 nouveaux cas : 6 avec la gélule et 5 avec le sirop, dont un décès chez une petite fille de 4 ans. Il s'agissait cependant d'un contexte très particulier : il n'y avait pas de surveillance des parents. Il faut rajouter que tous les cas notifiés sont d'évolution heureusement favorable parce que les parents ou l'entourage ont agi très rapidement et que les enfants ont été conduits très rapidement aux services d'urgence ; ce qui a permis leur prise en charge.

M. VITTECOQ : D'où, encore une fois, la nécessité d'avoir une interface avec les urgentistes qui soit très claire sur l'attitude à avoir. On redit ce qu'on avait dit, et ce qu'on dit chaque année finalement : année par année, il faut qu'on ait un état des lieux de l'évolution du nombre de cas et de la situation.

Si vous êtes d'accord, on considère que c'est approuvé pour la méthadone.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

M. VITTECOQ : Le deuxième dossier concerne Revia.

Evaluateur de l'Afssaps : Cela est en fait lié. Il s'agit d'une contre-indication de l'association méthadone/naltrexone en raison d'associations qui ont conduit à des syndromes de sevrage graves.

M. VITTECOQ : Cela paraît assez évident sur le fond, mais cela va mieux en s'exprimant quand même.

Evaluateur de l'Afssaps : Je signale que M. WARNET est sorti de la salle pour ce dossier.

M. VITTECOQ : On va considérer que c'est approuvé. Est-on dans une situation strictement française ? Y a-t-il des reconnaissances mutuelles ? Est-on dans une situation centralisée pour Revia ?

Evaluateur de l'Afssaps : Pour Revia, on est en national, à ma connaissance.

M. VITTECOQ : Y a-t-il des reconnaissances mutuelles ?

Evaluateur de l'Afssaps : A ma connaissance, non.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

Evaluateur de l'Afssaps : On revient vers vous concernant le Rivotril et les problèmes d'abus, de dépendance et d'usage détourné du Rivotril (clonazépam). Je vais vous présenter rapidement les données qui ont été présentées à la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en février dernier.

En ce qui concerne le contexte de l'examen de ce dossier, un certain nombre de problèmes ont été mis à jour par le réseau d'addictovigilance (le réseau des centres d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance). Ce sujet est passé trois fois devant la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes depuis 2006, avec la mise en évidence de trois problèmes récurrents :

- un usage détourné chez les usagers de drogues et un usage dans le cadre de la soumission chimique (usage criminel de substances et de médicaments, par exemple, à des fins de viols) ;
- la prescription hors AMM très importante (cela a été discuté lors de la dernière commission d'AMM) ;
- et une donnée nouvelle : l'augmentation très importante des trafics d'ordonnances depuis 2010.

En ce qui concerne l'abus et le détournement du Rivotril, et en particulier l'usage par les toxicomanes, le réseau d'addictovigilance réalise chaque année des enquêtes, dans les centres de soins aux toxicomanes et chez les médecins généralistes qui suivent les toxicomanes. Ces enquêtes ont révélé, chez les personnes usagères de drogues ou les personnes sous TSO (Traitement de Substitution des Opiacés) :

- un abus et une dépendance très importants vis-à-vis du Rivotril (abus et dépendance de 77 %) ;
- une souffrance à l'arrêt importante (plus de la moitié des cas) ;
- une obtention illégale d'environ 34 % (notamment pour le comprimé).

Dans cette population, le Rivotril est essentiellement utilisé par voie orale. Cependant, cette année, trois cas d'injection intraveineuse ont été relevés.

Une seconde enquête d'addictovigilance et des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance), l'enquête nationale sur la soumission chimique, révèle que, concernant le Rivotril - contrairement à l'idée reçue que le GHB était la drogue du viol - les benzodiazépines sont extrêmement utilisées en usage criminel dans le cadre de viol par exemple et que le Rivotril est en « bonne place » puisqu'on le trouve dans 20 % à 30 % des cas, avec cependant une diminution en 2009.

En ce qui concerne le sujet nouveau du trafic d'ordonnances de Rivotril, évoqué depuis 2008, celui-ci a beaucoup augmenté cette année avec des signalements au niveau des CEIP (centres d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance), au niveau des Agences Régionale de Santé (ARS) et au niveau des conseils régionaux des ordres de pharmaciens et de médecins. 15 cas ont été signalés en 2009 et 40 cas en 2010. Ce trafic est toujours organisé toujours de la même façon : une personne étrangère vient avec une ordonnance étrangère ; la plupart du temps le prescripteur réside au Maghreb ; l'ordonnance mentionne des quantités très importantes de Rivotril à délivrer. En général, l'ordonnance comporte des fautes d'orthographe ; la personne demande une quantité importante de boîtes et ne demande pas le remboursement. Il y a donc un nombre important de signalements.

Par ailleurs, le Rivotril est un médicament très utilisé dans le trafic de rue à Paris. Il existe aussi un trafic international de Rivotril, en particulier vers le Maghreb, la Réunion, l'Estonie.

Le troisième problème concerne les prescriptions hors AMM du Rivotril. Cela a été établi à partir des données du laboratoire. Dans l'AMM, l'indication du Rivotril étant l'épilepsie, on s'aperçoit qu'il est quand même très peu utilisé dans cette indication dans sa forme buvable. Le Rivotril est utilisé hors AMM dans les douleurs neuropathiques et des indications de benzodiazépines. Le Rivotril et en particulier la forme solution a donc une prescription hors AMM assez considérable (98%).

Les mesures successivement proposées depuis les différents passages en commission d'AMM et en commission des stupéfiants sont :

- une réduction de la taille de conditionnement des comprimés (effectif en 2008)
- , conditionnement unitaire à l'hôpital (aout 2008) ;
- une lettre aux prescripteurs dont les retombées ont été assez limitées ;

- une demande de modification de la solution buvable émanant de l'AFSSAPS préconisant l'ajout d'un colorant pour éviter la soumission chimique ;
- la mise en place d'un plan de gestion de risques en 2008 ;
- une limitation de la durée de prescription à 12 semaines (arrêté du 12 octobre 2010).

Ces différents éléments ont été présentés à la dernière commission nationale des stupéfiants et des psychotropes de février 2011 qui a souhaité que le Rivotril soit prescrit sur ordonnance sécurisée avec une communication supplémentaire. Elle a aussi demandé une réévaluation du bénéfice-risque ; mais celle-ci n'était pas adaptée dans ce cadre.

Evaluateur de l'Afssaps : Ce dossier est passé au groupe « neurologie psychiatrie » qui a rappelé que le rapport bénéfice/risque du clonazépam, dans son indication initiale (le traitement de l'épilepsie), est toujours positif. Par contre, le groupe prend acte des données d'abus, de dépendance, d'usage détourné et d'utilisation hors AMM. Une lettre de bon usage avait déjà été adressée aux prescripteurs en juillet 2008 ; lettre n'ayant pas eu beaucoup d'impact. Le groupe est favorable à la prescription des formes orales de Rivotril sur ordonnance sécurisée avec une prescription initiale réservée aux neurologues et aux pédiatres, limitée à 12 semaines. Par ailleurs, il faudrait qu'il y ait une étude d'impact de ces mesures, en particulier sur le mésusage d'autres benzodiazépines.

M. VITTECOQ : J'ai compris qu'au début, il y a deux ans, le groupe n'y était pas favorable. Quelle est la raison de ce changement de position ?

M. BAKCHINE : Le premier aspect est que la période de prescription a été un peu élargie par rapport à ce qui avait été prévu initialement. Le deuxième aspect est que, de fait, pour de nombreuses situations, le Rivotril n'est pas une substance que l'on emploie de façon chronique. Notamment pour l'épilepsie de l'adulte, la prescription de Rivotril est réservée aux patients présentant une pharmacorésistance, ce qui concerne assez peu de patients. De fait, ce sont des patients qu'on a tendance à revoir plus fréquemment que le patient « standard ». Il est vrai que dans le cas d'une prescription habituelle d'antiépileptique, lorsque le patient est bien équilibré, on le voit une fois par an ; une fois tous les six mois, plus exceptionnellement. Donc, revoir beaucoup plus fréquemment des patients épileptiques aurait posé des problèmes. De fait, il y a une catégorie d'épileptiques où l'on peut avoir ce genre de situation : l'enfant. En effet, dans certaines situations de l'épilepsie de l'enfant, le Rivotril est le traitement de référence et cela pouvait poser un problème d'accès. Je pense que la situation actuelle est une situation de compromis qui nous paraissait tout à fait satisfaisante.

Je voulais rappeler un autre point très brièvement. Je pense que dans la prescription hors AMM du Rivotril, un certain nombre de situations sont hors AMM et justifiées par la pratique et l'expérience, notamment les prescriptions dans les pathologies des mouvements anormaux. Dans ce cas, l'usage hors AMM est extrêmement limité. En revanche, la situation de loin la plus préoccupante est l'utilisation du Rivotril comme sédatif, hypnotique ou anxiolytique, donné *largam manu* dans un certain nombre de situations et notamment pour des personnes âgées qui présentent un fort risque d'effets secondaires. Il ne faut surtout pas oublier que cette molécule a un très fort effet d'accoutumance : on a le plus grand mal à essayer de sevrer les patients de cette molécule.

Pour toutes ces raisons, le groupe était favorable à avoir un certain nombre de garde-fous et de précautions.

M. VITTECOQ : Le groupe n'évoque toujours pas le point des douleurs neuropathiques.

Evaluateur de l'Afssaps : Si, on s'est exprimé parce qu'on avait revu un dossier bibliographique en 2002 sur l'intérêt du Rivotril dans les douleurs neuropathiques et on avait émis un avis défavorable. Il est vrai que l'usage actuel est difficile à stopper, mais on pense que les mesures prises aujourd'hui pourront faire reconsidérer les prescriptions.

M. VITTECOQ : Il est fondamental que la communauté des neurologues adhère à cela parce que beaucoup de patients ayant des neuropathies sortent de la consultation chez le neurologue avec du Rivotril.

M. BAKCHINE : Je ne pense pas qu'ils sortent de chez le neurologue avec du Rivotril. Je pense qu'ils sortent éventuellement de consultations « douleur » (dont certaines concernent effectivement des neurologues), mais je ne pense pas que ce soit la première prescription que l'on fasse pour les douleurs neuropathiques. En tout cas, je pense qu'il peut y avoir un agrément dans la mesure où il n'y a pas de preuve qui permette de montrer que cette molécule est active dans ce cadre.

M. ROUVEIX : Tout cela est bien et va dans le bon sens, mais qu'en est-il de l'obtention en ligne sur internet ? Cela s'obtient sans problème.

Evaluateur de l'Afssaps : Malheureusement, il est vrai que l'acquisition des médicaments et des stupéfiants licites ou illicites est un réel problème, un problème récurrent qui n'est pas résolu par les mesures proposées. Néanmoins, je pense qu'il y a moyen de faire quelque chose sur internet où les choses sont beaucoup plus compliquées à mettre en place. Les études ont aussi montré que le Rivotril est obtenu de façon importante dans la rue et avec des prescriptions. Je pense que l'on peut déjà agir à ces niveaux. Je suis tout à fait d'accord pour dire qu'internet est un problème récurrent.

M. ROUVEIX : Dans la rue, c'est bien souvent l'internet, justement, et ils sont revendus...

Evaluateur de l'Afssaps : En général, les produits vendus au « marché noir » sont pour la plupart obtenus sur prescription médicale, remboursés et revendus par la suite. C'est ce qui se passe, en tout cas, pour les traitements de substitution.

M. DOUCET : Je suis tout à fait d'accord avec ces conclusions, à fortiori, avec la casquette de gériatre. Je mentionne qu'à la suite de la commission d'AMM, Joëlle FAUCHER-GRASSIN avait initié une étude sur les CHU de Poitiers et de Rouen : on n'est pas à 15 % de prescription dans l'épilepsie, on est à 7 % ; c'est-à-dire 93 % hors AMM. C'est donc encore plus considérable que ce que l'on pouvait penser. On s'était inquiété sur d'autres points (on avait réussi à obtenir 330 prescriptions en prospective) : près de 40 % de prescriptions initiées, lors de l'étude, par les prescripteurs (par différents services et non seulement par les neurologues) ; la pharmacie de la prison étant le secteur présentant le plus grand nombre de prescriptions. On utilise donc ce produit totalement hors AMM comme sédatif *larga manu*. En ce qui concerne les prescriptions pour les douleurs neuropathiques, on obtenait 25 % (prescriptions qui ne sont pas faites que par les neurologues, loin de là). Je pense qu'il est important d'insister sur le fait qu'il n'y a aucun bénéfice et beaucoup de risques. Il faudrait peut-être entreprendre des mesures transitoires ou une information importante sur la conduite à tenir, parce que certains patients (y compris des personnes âgées) sont très attachés à leur Rivotril ; patients qui ont d'autres médicaments et la plupart du temps d'autres psychotropes. Il serait peut-être bon d'associer ces mesures à des mesures d'information sur la conduite à tenir face à quelqu'un qui a du Rivotril dans la situation précise d'une douleur neuropathique, parce qu'il va y avoir automatiquement une demande de la part des prescripteurs et des patients ou une réaction pas forcément raisonnée qu'il va falloir contrôler.

Evaluateur de l'Afssaps : Je pense que ce point est très important et je propose, si la commission d'AMM en est d'accord, ainsi que le directeur général, que l'on fasse une mise au point sur ce sujet à l'intention des prescripteurs.

M. MARANINCHI : On ressortira quand même les recommandations nationales de prise en charge de la douleur en espérant que le Rivotril n'y soit pas mentionné.

Evaluateur de l'Afssaps : Non.

M. MARANINCHI : Je le sais. Des fois, certains textes sont incohérents. Vous avez raison d'insister sur le fait qu'il s'agit d'une mesure forte et nécessaire pour la sécurité. Le bénéfice n'est pas prouvé et il faut donc qu'on l'accompagne, qu'on l'explique, qu'on le fasse savoir. On touchera donc le maximum de médecins. Merci à la société française de...

M. DOUCET : Non, je ne représente pas la société...

M. MARANINCHI : Ou s'il y a des vecteurs où l'on peut diffuser ce type d'information, cela prendra du temps, mais cela devrait marcher. En ce qui concerne l'achat sur internet, cela est du domaine de la lutte contre la fraude, qui nous trouble aussi, mais qui n'est pas du ressort de cette police sanitaire, du moins pas uniquement.

M. BERGMANN : Finalement, un colorant a-t-il été ajouté au médicament ?

Evaluateur de l'Afssaps : Cela est à l'étude au niveau galénique. Ils en sont à l'étude de la stabilité.

M. BERGMANN : Cela date de quand ? 2008.

Mme GAYOT : N'avaient-ils pas eu des problèmes de stabilité ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est ce que j'avais dit.

M. BERGMANN : Il y a toujours des problèmes de stabilité lorsque l'on demande de faire quelque chose qui vous embête. Cependant, quand la demande émane du directeur du marketing, il n'y a jamais de problème de stabilité.

Cela est devenu le switch du Rohypnol. Tous les malades sous Rohypnol sont passés au Rivotril. Non ?

Evaluateur de l'Afssaps : Moins.

M. BERGMANN : Moins ? Juste 93 % des prescriptions sont hors AMM.

Evaluateur de l'Afssaps : Pas du tout. Les mesures sur le Rohypnol sont quand même des mesures assez importantes (entre autres, une limitation de la durée de prescription à 14 jours). On a été étonné de l'arrêt par certaines personnes (en particulier chez le sujet âgé) de toute benzodiazépine. Des études ont été faites : on n'a pas observé de report sur d'autres benzodiazépines ; il y a réellement eu des arrêts. Il y a bien sûr eu un report vers le Rivotril dans la population toxicomane, mais cela n'a pas été d'égal à égal. On a quand même observé une diminution du détournement.

M. BERGMANN : Ce qui m'inquiète est que, dans la douleur ou dans l'insomnie, tout le monde a prescrit du Rivotril. Je ne pense pas qu'il existe un généraliste, un interniste, un hospitalier ou un urgentiste qui n'ait pas prescrit un jour du Rivotril hors indication. Lorsque l'on dit que les recommandations sur la douleur ne le citent pas, il faudrait vérifier toutes les recommandations sur la douleur, en particulier dans les soins palliatifs. Aujourd'hui, tous les enseignants « douleur » et les psychiatres prescrivent, proposent, enseignent le Rivotril. Face à cela, personne n'a eu la notion que l'évaluation de l'indication « douleur » avait conduit à un avis défavorable. Cette communication très large, qui pourrait émaner de l'agence, concernant l'avis négatif sur l'indication « douleur », ne fait pas de contreponds ; c'est donc un vrai problème.

Au sujet du financement public d'essais sur l'évaluation des médicaments après l'AMM (proposition des Assises du Médicament), ne manque-t-on pas cruellement de données correctement menées sur l'effet antalgique du Rivotril dans les douleurs neuropathiques ? Dans ces conditions, pourquoi tous les centres de la douleur en donnent-ils ? Je suis tout à fait pour ces décisions. Cependant, elles vont probablement être très mal comprises par la totalité des prescripteurs, car tous les prescripteurs, tôt ou tard, ont prescrit ce médicament ; cela ne va donc pas être facile.

M. VITTECOQ : Il s'agit d'un dossier dont on parle depuis longtemps. Je constate que le groupe « neurologie » a modifié sa position et souscrit à la proposition. Je pense effectivement que tout le monde est d'accord sur cette proposition. L'exercice est difficile en termes de communication, il faut donc trouver les bonnes cibles qui sont effectivement multiples, comme le dit M. BERGMANN.

Quelle va être la connexion avec l'assurance maladie ? Les prescripteurs de Rivotril vont en effet continuer de le prescrire sur des ordonnances « normales ». A un certain moment, ne faudra-t-il pas passer à une ordonnance sécurisée ?

Evaluateur de l'Afssaps : C'est sur ordonnance sécurisée. C'est en effet ce qui est prévu.

M. VITTECOQ : Je sais que c'est cela, mais il faut que cela soit mis en application par l'assurance maladie. Globalement, il faut que le médecin sache que s'il ne le prescrit pas sur ordonnance sécurisée... Ce n'est pas simple.

Evaluateur de l'Afssaps : L'assurance maladie est déjà très sensibilisée au sujet du problème du Rivotril. Nous allons peut-être communiquer de nouveau vers l'assurance maladie. Un travail est déjà fait par rapport à l'assurance maladie. En fait, le Rivotril devait être mis sur la liste des médicaments « sous surveillance » par arrêté. L'assurance maladie est donc bien au fait de ces problèmes.

M. THRINH-DUC : Un mot sur la voie injectable. Elle n'est utilisée que dans le cas de la crise en période aiguë. Est-il nécessaire de la mettre en prescription nominative de façon à éviter, par exemple, que dans les pharmacies hospitalières, l'on récupère les ampoules dans le stock ? Avez-vous envisagé d'avoir une réflexion sur la forme injectable pour en limiter le trafic ?

Evaluateur de l'Afssaps : Le groupe « neurologie » n'est pas en faveur de restrictions sur la forme injectable qui est utilisée à l'hôpital, en particulier en traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant. Je ne sais pas s'il existe un trafic important sur la forme IV ; je ne le crois pas.

Evaluateur de l'Afssaps : C'est vraiment le comprimé qui est le plus détourné.

M. VITTECOQ : De toute façon, il s'agit d'un dossier qui évolue étape par étape. J'imagine donc que si la forme injectable présente des problèmes, on en rediscutera. Il est déjà important de régler le problème présent. Si tout le monde est d'accord, on va considérer que c'est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

M. VITTECOQ : Le dernier dossier concerne le Botox dans l'hyperactivité détrusorienne.

Evaluateur de l'Afssaps : Il s'agit en effet d'une extension d'indication dans l'hyperactivité détrusorienne chez des patients qui sont déjà traités par des anticholinergiques et qui ont une incontinence urinaire, chez les blessés médullaires et chez les patients atteints de sclérose en plaques, mais qui utilisent déjà l'autosondage. Nous avons eu, sur ce dossier, une étude de phase 2 et deux résultats d'étude de phase 3. Cela va en effet être une avancée importante parce qu'il s'agit d'un bénéfice pour les patients qui ont une trentaine d'épisodes d'incontinence par semaine. Evidemment, les décisions de ce type de traitement sont prises de façon multidisciplinaire, entre l'urologue et le médecin rééducateur ayant de plus reçu une formation spécifique.

M. VITTECOQ : Il n'y a pas de question particulière.

M. BAKCHINE : Ce produit était effectivement très attendu. Nos collègues de médecine physique et de rééducation étaient très demandeurs et dans l'attente de cette AMM. Il y avait, de fait, déjà une utilisation par ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) qui donnait une satisfaction très importante pour les patients considérés. Il n'y avait donc pas de problème particulier.

M. VITTECOQ : Il s'agit d'une procédure nationale, bien entendu.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui.

M. VITTECOQ : Et des perspectives de reconnaissance mutuelle, parce que j'imagine que les besoins sont partout en Europe.

Evaluateur de l'Afssaps : Nous sommes toujours en national avec ce produit.

M. VITECOQ : S'il n'y a pas de commentaire particulier, on considère que c'est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

Evaluateur de l'Afssaps : Je précise que M. ROUVEIX est sorti de la salle avant la présentation du dossier Botox. Pour le prochain dossier, il faut que M. WARNET sorte (Ipilimumab).

▪ **Demande d'ATU de cohorte pour Ipilimumab 5 mg/ml, solution pour perfusion, dans le traitement du mélanome**

Evaluateur de l'Afssaps : Je reviens vers vous pour une demande d'ATU de cohorte du laboratoire BMS sans le mélanome métastatique. BMS demande une ATU de cohorte pour l'Ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé chez les patients qui ont déjà reçu une première ligne de traitement.

Je vous rappelle que le mélanome métastatique est une pathologie de pronostic assez redoutable avec 7 500 nouveaux cas par an, 1 500 décès dus à la maladie et une médiane de survie de 6 à 9 mois. Aujourd'hui, dans le traitement, on est assez dépourvu puisque les seuls médicaments ayant une AMM sont la Dacarbazine et la Fotémustine avec un taux de réponse d'environ 10 %. Cependant, il y a deux mois, la commission a autorisé, dans la même indication, le Vémurafenib qui est une thérapie ciblée pour les patients dont la tumeur exprime le BRAF-V600E (approximativement la moitié des patients). L'Ipilimumab, actuellement disponible en ATU nominative, est aussi très prometteur.

L'Ipilimumab, aujourd'hui en développement bien avancé, est un inhibiteur des CTLA4 qui a un mode d'action très particulier puisqu'il s'agit d'un médicament qui va potentialiser les lymphocytes T, favoriser leur prolifération ; lymphocytes T qui vont coloniser la tumeur et entraîner une mort cellulaire. Ce mode d'action explique, d'une part, le retard à la réponse et explique, en contrepartie, les effets indésirables. Il s'agit d'un médicament toujours en développement dans le mélanome, mais aussi dans le cancer de la prostate ou du poumon.

L'Ipilimumab a eu une AMM aux Etats-Unis en mars 2011 dans la même indication. En Europe, fin mai 2011, le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) a autorisé la même indication que celle revendiquée pour l'ATU de cohorte. La posologie et le schéma d'administration sont les mêmes en Europe et aux Etats-Unis : 3 mg/kg toutes les trois semaines pour un total de quatre doses. Cette AMM centralisée sera assortie d'un plan de gestion de risques conséquent compte tenu des effets indésirables rapportés.

Le dossier de l'ATU de cohorte et le dossier de l'AMM reposent essentiellement sur une étude pivot publiée il y a un an. Il s'agit d'une étude multicentrique menée avec Ipilimumab à 3 mg/kg toutes les trois semaines

sur un total de quatre doses en comparaison avec un vaccin peptidique (GP100), vaccin non autorisé et dont le développement a depuis été arrêté.

Dans cette étude, sur le bras qui utilisait Ipilimumab seul, les résultats sont très intéressants. Les critères d'inclusion de cette étude (le patient adulte en échec d'une ligne de traitement) ciblaient les patients qui présentaient un groupe HLA (Human Leucocyte Antigen) particulier lié au comparateur. Dans cette étude, le critère d'évaluation était la survie globale et les critères secondaires étaient, entre autres, le meilleur taux de réponse, la survie sans progression, le délai de réponse.

En ce qui concerne les caractéristiques des patients, on peut noter deux choses intéressantes : 70 % des patients étaient de stade M1C (avec des métastases viscérales notamment hépatiques) ; 40 % d'entre eux avaient des LDH (Lactate DesHydrogénase) élevés. Ces patients avaient donc un pronostic particulièrement péjoratif.

En ce qui concerne les résultats, la médiane de survie était à 10 mois contre 6 mois pour le GP seul ; la survie à un an était de 46 % et à 2 ans de 24 %. Ces résultats extrêmement surprenants et prometteurs ont permis, mi-2010, de démarrer la mise à disposition de l'Ipilimumab dans le cadre des ATU nominatives.

A l'appui de cette étude, une étude supportive a été déposée au dossier d'AMM ; étude menée pour comparer Ipilimumab + Dacarbazine versus Dacarbazine seule. Cette fois, l'Ipilimumab était utilisé à 10 mg/kg toutes les trois semaines toujours à un total de quatre doses. Cette étude a été déposée au dossier d'AMM (M. DEMOLIS pourra vous en reparler) essentiellement pour lever l'ambiguïté de la première étude qui ne portait que sur des patients qui avaient un groupe HLA très particulier, puisque, dans le cadre de cette étude, c'était « tous groupes confondus ». Les résultats de cette étude étaient non moins intéressants puisqu'ils montraient un bénéfice en termes de survie globale de 11,2 mois contre 9 mois pour la Dacarbazine seule ; une survie à un an de 47 % contre 36 % ; et à trois ans de 20 % contre 12 % ; résultats extrêmement marquants.

En termes de tolérance (il s'agit du mauvais côté des choses), l'étude princeps révélait que 95 % des patients montraient des effets indésirables, dont 20 % d'effets indésirables graves, dont 2 % à 3 % de décès. Ces effets indésirables ont entraîné approximativement 10 % d'arrêts de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont : pour 60 % des patients, des effets indésirables immunologiques, gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés, endocriniens. Ces effets indésirables ont requis la mise en place d'un suivi et d'un encadrement extrêmement stricts et une formation des médecins à la prise en charge des ces effets indésirables ; formation dans le cadre des essais cliniques et de tous les accès compassionnels en France ou à l'international.

Ces effets indésirables immunologiques sont essentiellement cutanés avec des prurits, des rashes (environ 30 % des patients), mais aussi des nécrolyses épidermiques pouvant entraîner des décès ; gastro-intestinaux à type de diarrhées et de colites, mais aussi des perforations intestinales pouvant être létales ; endocriniens à type d'hypo- ou d'hyper-thyroïdie en général contrôlés par les thérapeutiques et les médicaments de substitution ; et enfin une hépatotoxicité avec des troubles hépatiques (augmentation des ASAT et des ALAT).

Compte tenu du rapport bénéfice/risque, un avis favorable a été donné à l'AMM centralisée, il y a quelques jours. Néanmoins, il y a eu de nombreuses questions dont M. DEMOLIS pourra vous parler puisqu'il était présent au cours des discussions.

M. DEMOLIS : Quelques précisions sur les conditions de l'AMM. Lorsque le dossier est arrivé, certaines questions n'étaient pas résolues par la seule étude pivot. La première question était de savoir si ce médicament était efficace chez tous les patients, quel que soit leur type HLA. La deuxième était de comprendre exactement l'efficacité propre de l'Ipilimumab, sachant que dans cet essai, les patients avaient pour comparateur le fameux GP100 et qu'on pouvait, à la limite, se demander si l'avantage d'utiliser de l'Ipilimumab n'était pas la mise en évidence d'un désavantage lié à GP100.

Le GP100 est un vaccin peptidique qui semblait avoir montré une efficacité en association avec l'interleukine 2 dans les mélanomes et c'est la raison pour laquelle il avait été proposé comme bras contrôle dans cet essai afin que les patients ne soient pas traités par placebo dans le bras contrôle.

M. VITTECOQ : Sans interleukine 2 ?

M. DEMOLIS : Sans interleukine 2, absolument. Il était donc difficile de séparer l'activité propre de l'Ipilimumab.

L'étude supportive où les patients reçoivent l'Ipilimumab en association avec la Dacarbazine est une étude qui a permis de répondre à la première question puisqu'elle a montré un effet propre de l'Ipilimumab, la différence entre les deux bras étant uniquement l'Ipilimumab ; et à la deuxième question, puisque les

patients étaient inclus, quel que soit leur typage HLA (il ne s'agissait plus de faire correspondre le typage HLA à l'activité du vaccin qui servait de groupe contrôle). On a donc répondu aux deux questions. L'indication n'est donc pas limitée à HLA grâce à l'étude supportive.

Une étude post-AMM a été demandée – et cela va être important pour discuter de la façon dont l'ATU se passe – pour clarifier l'« histoire » de la dose. Vous avez bien compris que l'étude ayant permis d'obtenir l'AMM utilise des doses relativement faibles, en deuxième ligne, alors que l'étude supportive utilise une dose de 10 mg/kg (3 fois supérieure), en première ligne, avec une efficacité du même ordre (il est très compliqué de comparer les efficacités). Dans ces conditions, faut-il utiliser 3 mg/kg ou 10 mg/kg ? La question reste ouverte, cela va être compliqué.

On a demandé (demande jointe de la FDA et du CHMP) à ce qu'une étude soit faite pour comparer de façon randomisée les différents dosages chez des patients atteints de mélanomes avancés ou métastatiques, adoptant la survie en critère principal de jugement.

Cette étude permettra de répondre à d'autres questions. On a, dans l'étude en sous-groupes, une incertitude constatée dans les deux études chez les femmes de plus de 50 ans pour lesquelles le *hazard ratio* est de l'ordre de 1. L'étude en sous-groupes « vaut ce qu'elle vaut », mais il est troublant de retrouver cela dans les deux études. D'autre part, il serait intéressant d'examiner l'influence du typage HLA, non pas sur l'efficacité – on a la réponse à la question, ce n'est pas un critère qui permet d'être prédictif de l'efficacité – mais peut-être sur la tolérance et d'examiner les effets indésirables en fonction du typage HLA.

L'AMM est également assortie d'une mise en garde sur les patients qui souffraient de maladie auto-immunes puisque ce médicament qui favorise une réponse T assez agressive risque de coûter cher à des patients qui auraient eu des maladies auto-immunes à l'état de base.

Ce sont les conditions de l'AMM telles qu'elles ont été libellées, parallèlement aux mesures de prévention des risques dont vous a parlé Françoise. Si vous avez des questions sur les détails de cette AMM, n'hésitez pas, j'essaierai de vous répondre.

M. VITTECOQ : Je voudrais savoir comment les patients vont se répartir entre le Vémurafenib et l'Ipilimumab. Les patients ont des mélanomes, certes, mais quelles vont être les indications pour le prescripteur ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je vous rappelle que le Vémurafenib est une thérapie ciblée pour les patients exprimant le BRAF V600E (c'est-à-dire la moitié des patients).

M. VITTECOQ : Faut-il comprendre qu'on fait d'abord l'identification de ce marqueur ?

Evaluateur de l'Afssaps : Eventuellement. Les patients qui ne présentent pas cette mutation n'ont de toute façon pas le choix.

M. PAUL : Votre question est très importante, elle va faire l'objet de réflexions et d'études dans les années à venir. On est au début, on a ces deux produits. La première chose à faire est évidemment d'identifier les mutations, ce qui peut demander un peu de temps chez certains patients bien que l'on ait maintenant tendance à le faire en amont. Quand la mutation est présente, on aura plus tendance à utiliser le Vémurafenib, en sachant qu'il peut y avoir des résistances qui se manifestent relativement rapidement. En l'absence de mutation, ce sera l'Ipilimumab.

Bien sûr, des travaux complémentaires sont nécessaires pour connaître le rapport bénéfice/risque de chacun des produits et pour savoir s'il faut prioriser l'un par rapport à l'autre.

Mme LANTA : On manque cruellement de ressources dans ce cancer particulier. Je pense que, malgré des effets indésirables parfois lourds, il est important d'avoir cette ATU.

M. PAUL : Je voulais dire une chose sur les effets indésirables. Ces effets indésirables sont certes importants, mais il y a un phénomène d'apprentissage et notamment d'apprentissage des prescripteurs. Avec un plan de gestion des risques et une bonne connaissance de ces effets indésirables, on peut les limiter, notamment avec l'utilisation précoce de la corticothérapie générale. Cela demande un apprentissage. Il est certain que ces effets ont des manifestations peu spécifiques (par exemple l'insuffisance hypophysaire) et demandent une bonne connaissance par le médecin du spectre des effets indésirables potentiels. On peut dire qu'avec une bonne connaissance des prescripteurs, restreints en nombre, on arrive à « manager » les effets indésirables ; ce qui explique que dans la dernière étude versus Dacarbazine, on n'a pas relevé de décès liés aux effets indésirables, puisque les prescripteurs étaient déjà habitués à l'utilisation de ce produit.

M. VITTECOQ : A vous entendre tout à l'heure, à priori, on peut imaginer que les prescripteurs vont d'abord identifier le récepteur. Si le récepteur est identifié, on ira vers le Vémurafenib. Si le récepteur n'est pas

identifié ou si l'on est en échec du Vémurafenib, on va aller vers l'Ipilimumab. Ce n'est pas mieux de clarifier cela dès maintenant, puisqu'il va y avoir cette coopération entre l'AFSSAPS et l'INCa qui peut être une source d'évaluation à long terme. L'ATU est aussi un observatoire de « ce qui va se passer dans la vraie vie ».

M. PAUL : Tout à fait. Je pense qu'il est nécessaire d'avoir une réflexion autour des données avant de donner des recommandations fermes qui ne sont basées sur aucune étude comparatives, pour l'instant.

Evaluateur de l'Afssaps : Dans les discussions, il est prévu qu'il y ait des associations entre les différents laboratoires, puisque le produit GSK (anti-MEK) arrive, afin de faire des études d'associations, puisque tout le monde attend de pouvoir envisager d'associer le Vémurafenib, l'Ipilimumab.

M. VITTECOQ : Mais pas au sein de l'ATU de cohorte, quand même.

M. MARZIN : S'agissant des effets secondaires, il y a eu une étude à 10 mg/kg et une étude à 3 mg/kg. Y a-t-il plus d'effets secondaires ou des effets secondaires plus graves à 10 mg/kg ?

Je n'ai pas compris, en ce qui concerne l'ATU, quelle était la dose.

Evaluateur de l'Afssaps : Pour l'ATU, c'est exactement la dose qui est utilisée dans tous les pays, dans tous les usages compassionnels internationaux : 3 mg/kg toutes les trois semaines, quatre doses au total. Aujourd'hui, l'accès compassionnel à l'international porte sur 6 000 patients qui ont reçu l'Ipilimumab. En France, depuis l'ouverture de l'ATU nominative, nous avons 660 patients traités.

M. MARZIN : Et l'importance des effets secondaires ?

M. PAUL : Cela augmente avec la dose.

M. DOUCET : Cette fois, ce n'est pas le gériatre, mais l'endocrinologue qui parle. En ce qui concerne les effets indésirables, j'ai vu, page 71... Je me pose un certain nombre de questions et je pense qu'il faudrait que ce chapitre soit revu.

Il y a des inexactitudes, on ne peut pas laisser passer cela. Il s'agit du problème d'un médicament certainement très important sur le plan cancérologique, mais sur le plan endocrinien, on ne peut pas laisser certains points.

Il n'est pas précisé s'il s'agit d'insuffisance haute ou basse. Vous avez dit dans votre présentation « hyperthyroïdie ». Or, il n'y a pas, à connaissance, d'hyperthyroïdie dans ce cadre puisqu'on est dans un domaine qui ne peut entraîner que des hypothyroïdies. Ce n'est pas le même mécanisme. Ce n'est pas comme la Cordarone ou comme le lithium qui sont les deux seuls produits pouvant donner des « hypo » ou des « hyper ».

D'autre part, quand on parle d'insuffisance haute, on ne peut pas dire, lorsque l'on est face à une insuffisance surrénalienne qui est une chose extrêmement urgente : c'est un problème de réanimation, on la traite uniquement par des minéralocorticoïdes... Je m'explique : quand on est face à une insuffisance surrénalienne haute, normalement, le déficit en minéralocorticoïdes n'existe pas puisque l'ACTH ne va toucher que les glucocorticoïdes. Autre exemple : face à une insuffisance surrénalienne haute, on va surtout mettre des glucocorticoïdes et face à une insuffisance surrénalienne basse, si elle existe effectivement, on va mettre des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes.

Je continue : lorsque l'on est face à une imagerie pituitaire anormale (je pense qu'il faudrait poser la question aux endocrinologues spécialisés), je ne pense pas que l'IRM ou le scanner soient un mode de diagnostic d'une insuffisance antéhypophysaire. Autre point : dans une insuffisance antéhypophysaire, il y a la thyroïde, il y a la surrénale, mais il y a éventuellement le déficit gonadotrope qui peut être à l'origine d'asthénie et autre.

Je pense donc que ce chapitre devrait être totalement revu. On parle de plan de gestion de risques. J'ai écrit récemment sur ce point-là. Un plan de gestion de risques, personnellement, j'y crois peu en ce qui concerne l'efficacité, mais encore faut-il qu'il y ait des explications aux prescripteurs. Très sincèrement, les explications du texte me laissent dans le vague et vont laisser le prescripteur dans le vague. Faut-il qu'on « tape » sur du primitif ou du secondaire ? Cela me semble très important. Ce chapitre est erroné. Il y a de nombreuses petites erreurs. D'ailleurs, j'avais compris, à la première lecture, que la dexaméthasone traitait l'insuffisance surrénalienne. Normalement, il existe des protocoles pour l'insuffisance surrénalienne. Je sais pourquoi on a parlé de dexaméthasone, c'est parce que dans certains pays étrangers, on utilise plus la dexaméthasone que d'autres produits (on avait soulevé le problème vis-à-vis des glucocorticoïdes en France).

Je pense qu'il faudrait revoir ce chapitre qui peut poser des problèmes aux prescripteurs et aux patients.

Evaluateur de l'Afssaps : Si vous l'acceptez, je pourrais vous faire relire la dernière version avant...

M. DOUCET : Je vous propose que M. KUTTEN le revoie. Je ne suis qu'endocrinologue de base.

Evaluateur de l'Afssaps : Je suis tout à fait d'accord. Néanmoins, juste pour précision, le RCP européen, validé aujourd'hui, fait état, dans les effets indésirables fréquents, d'hypothyroïdies et dans les effets peu fréquents, d'hyperthyroïdies. On peut difficilement aller plus loin que les effets indésirables notifiés et enregistrés.

M. VITTECOQ : On peut clairement avoir des effets secondaires d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie, car l'interféron peut donner des hyperthyroïdies ou des hypothyroïdies.

M. DOUCET : Il faut que cela soit un peu expliqué.

M. VITTECOQ : C'est un problème d'interface entre groupes de travail.

M. DOUCET : Une altération du champ visuel n'est pas un signe clinique... C'est important parce que ce produit va être prescrit par des cancérologues ou des dermatologues et qu'ils vont être face au suivi du patient. Il faut les aider. Je propose que M. KUTTEN le revoie.

M. VITTECOQ : Je recommande que ce chapitre soit revu avec le groupe pour être optimisé, mais cela ne freine en rien l'ATU.

Evaluateur de l'Afssaps : Je voulais vous préciser que depuis que l'ATU nominative est en cours, tous les nouveaux prescripteurs qui demandent une ATU normative et qui sont enregistrés par le laboratoire BMS, sont formés par le laboratoire à la prise en charge des effets indésirables. Le laboratoire a fourni un énorme travail pour aider les prescripteurs à la connaissance et à la gestion des risques, ce qui a permis d'aller un peu plus vite dans le management et le suivi des patients.

M. MARANINCHI : J'interviens en tant qu'ancien immunothérapeute. Il faut bien se rappeler l'histoire. Il s'agit d'un produit qui était destiné à activer le système immunitaire dans une partie HLA restreinte. Une cascade de cytokines est donc induite, notamment l'interleukine 2 et l'interféron qui induisent des thyroïdites auto-immunes. Des Basedow authentiques ont été publiées sur d'autres produits, ainsi que des hypothyroïdies très sévères. Je crois qu'un apprentissage des utilisateurs est à faire. Cependant, tous ceux qui ont manipulé des produits d'immunothérapie sont raisonnablement familiers avec ces horribles complications autour de ces drogues.

Nous avons, en deux mois, donné accès, à tous les malades français, aux deux nouvelles drogues majeures dans le mélanome métastatique. Cela doit être suivi avec attention. Ce qu'on vous présente aujourd'hui était quand même à L'ASCO. la semaine dernière dans le New England, il y a trois jours. Il faudra faire attention au suivi : ce ne sont pas des drogues magiques à mettre entre toutes les mains. Cependant, il y a du bénéfice, donc de *large access*.

M. DEMOLIS : Juste une petite phrase de conclusion pour vous dire que c'est la première fois qu'on autorise sur le marché un médicament qui démontre un bénéfice en survie dans le mélanome. On attendait cela depuis fort longtemps.

M. VITTECOQ : S'il n'y a pas de commentaire particulier, on va considérer que c'est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

▪ **Autorisation européenne de mise sur le marché : conditions de prescription et de délivrance**

M. VITTECOQ : On passe aux conditions de prescription et de délivrance. M. THERY, pouvez-vous nous dire deux mots sur le Trobalt, médicament en neurologie qui nous avait préoccupés parce le RCP mentionnait que des volontaires sains avaient eu des troubles du rythme ?

M. THERY : Le Trobalt est un nouvel antiépileptique indiqué dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation. Les effets indésirables essentiels sont le QT long, des troubles urinaires et des troubles psychiques.

A la suite de deux troubles du rythme constatés dans un essai chez des volontaires sains, le groupe « conditions de prescription et de délivrance » demande au groupe « cardiologie » s'il faut modifier les conditions de prescription en mettant « prescription initiale hospitalière » ou « par certains spécialistes ». En fait, ce n'était pas des volontaires sains, mais des drogués, des gens qui prenaient toute une série de drogues (cependant en bonne santé). Le but de l'essai était de voir si la rétigabine présentait un danger de

dépendance avec une échelle que je ne connais pas, l'Addiction Research Center Inventory (ARSI). 35 malades étaient prévus, 28 ont été évalués. 2 troubles du rythme ont été relevés.

Le premier trouble du rythme est banal et concerne un homme de 41 ans qui était « pas mal drogué » (marijuana, codéine, morphine, cocaïne et divers stimulant). Il a été constaté au *holter*, qu'il avait présenté des épisodes d'extrasystoles ventriculaires qui se groupaient en salves avec des épisodes de tachycardie ventriculaire. Cela est cependant extrêmement fréquent chez les sujets sains. Quand on lit les *holters*, il est très fréquent de voir des extrasystoles supra ventriculaires ou ventriculaires qui peuvent se grouper en salves ; c'est surtout la nuit d'ailleurs. Il s'agit souvent d'extrasystoles infundibulaires, c'est-à-dire à type de bloc gauche sur axe droit, mais, dans le cas présent, ce n'est pas précisé. Toujours est-il que l'examen clinique était normal avant et après. Il n'y a eu aucun trouble. C'était quelque chose de tout à fait banal, il faut l'oublier. La seule curiosité est que cela a correspondu avec la prise du produit. De toute façon, il s'agissait d'un homme sous cocaïne ; produit très arythmogène. Je crois que c'est une affaire tout à fait banale.

La seconde observation est beaucoup plus curieuse. Il s'agit d'une femme de 34 ans qui prenait de la marijuana, du valium, divers champignons hallucinogènes, du MDMA (pour 3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine) et divers stimulants. Elle est spontanément bradycarde, elle tombe quelquefois à 46 par minute. Elle a présenté une asystole pendant 25 secondes. Cette asystole a bien entendu entraîné une perte de connaissance brève. C'était vraiment une asystole, c'est-à-dire un tracé plat avec un échappement jonctionnel comme c'est le cas habituellement. Il n'y a pas eu d'allongement de QT, ni de torsade de pointe ; rien qu'une bradycardie. Il n'y a pas eu de séquelles. L'examen clinique avant et après était normal en dehors de la bradycardie. Cet incident semble tout à fait caractéristique d'une défaillance sinusale ou éventuellement d'un trouble vasovagal. Il est certain que le QT était normal avant, après et pendant (pendant, il n'y a pas de tracé) et il n'y avait pas eu de torsade de pointe.

A ce sujet, il faudra rectifier, page 26, 4^e ligne : « il n'est en aucun possible d'écarter une torsade de pointe sur un QT allongé de manière physiologique chez une patiente bradycarde » est à supprimer parce qu'il n'y avait pas du tout de torsade de pointe.

L'imputabilité semble possible parce que cela correspondait avec la prise de comprimés. C'est assez curieux, j'ai regardé ce qui se passait chez l'animal à forte dose : il n'y a jamais d'allongement de PR il n'y a jamais de pause, il n'y a jamais de trouble de conduction intra ventriculaire, il y a seulement un QT qui s'allonge et dans le cas présent, il ne s'est pas allongé. Toujours est-il qu'en cardiologie d'urgence, ce genre de trouble n'a pas de gravité. Souvent on donne un coup de poing dans la poitrine et le cœur repart immédiatement ; ce n'est pas un problème.

Ces deux cas cliniques ne me paraissent pas justifier la modification des conditions de prescription. Il est actuellement en liste 1 et je ne vois pas pourquoi il faudrait le réserver à certains spécialistes.

M. VITTECOQ : Merci pour cette analyse qui me rassure complètement. Il faudra profiter d'une variation ultérieure pour modifier le RCP parce que le RCP parle de volontaires sains alors que visiblement, il ne s'agit pas de volontaires sains.

M. DOUCET : C'est un peu inquiétant de prendre des volontaires sains chez les cocaïnomanes.

M. VITTECOQ : On ne peut pas modifier le RCP compte tenu du fait qu'on est dans une procédure centralisée. A mon avis, il faut faire remonter cette analyse au niveau de l'Europe.

M. DOUCET : Les deux cas sont signalés dans le RCP.

M. VITTECOQ : Je vous propose qu'on voit Eliquis qui est un anticoagulant dans la prévention de la maladie thromboembolique en orthopédie, pour lequel le groupe CPD (conditions de prescription et de délivrance) a proposé une liste 1. Je pense que cela ne va pas vous surprendre. C'est la même chose pour le Bydureon. Je sais que tu vas nous dire que le groupe n'était pas très favorable. Non ?

M. DOUCET : Il y a autre chose : le groupe demande d'avoir communication du plan de gestion de risques européen, puisque jusqu'à présent, nous ne l'avons pas (il n'a pas été écrit) ; c'est pour pouvoir le consulter, en échange.

M. VITTECOQ : Le consulter et si vous le trouvez insuffisant, éventuellement le... D'accord. Yellox, collyre anti-inflammatoire, c'est aussi une liste 1.

Evaluateur de l'Afssaps : Je voulais juste faire un petit point sur les conflits d'intérêts pour Eliquis et Nulojix : Messieurs JACQUOT, SCHVED et WARNET devraient sortir. . J'ai vu que M. JACQUOT était arrivé depuis tout à l'heure et je précise qu'il n'était pas présent lors des examens de Revia/Nalorex et Ipilimumab.

M. VITTECOQ : Merci, David, pour votre vigilance.

Le CINRYZE, inhibiteur de la C1-esterase, est une prescription hospitalière avec une proposition d'inscription par le ministre sur la liste de rétrocession.

Le belatacept ou Nulojix, perfusion dans la greffe de rein, est une réserve hospitalière. Cela ne vous surprendra pas.

Le Victrelis ou boceprevir, pour l'hépatite C : nous en avons parlé la dernière fois. Il y avait une extension d'ATU de cohorte pour les patients coinfectés. A l'instar du telaprevir qui est en train de passer à l'Europe à l'heure actuelle, les conditions de prescription et de délivrance sont une prescription hospitalière, compte tenu du profil de risque et de la rétrocession dans le cadre de l'ATU.

Pour le Gilenya ou fingolimode dans la sclérose en plaques...

Evaluateur de l'Afssaps : M. BERGMANN est en train de sortir.

M. VITTECOQ : Pour le Gilenya, compte tenu des doléances du milieu neurologique, on a conclu (M. BAKCHINE, vous me confirmerez si on a bien fait) à une prescription initiale hospitalière renouvelable tous les six mois ; ce qui est suffisant, à mon avis, pour garder ce produit sous surveillance compte tenu des espoirs qu'il fait naître, de sa place par rapport au Tysabri qui n'est pas très clair aujourd'hui. On avait dit « prescription hospitalière » et en fait, on le transforme en « prescription initiale hospitalière / 6 mois ». David, je crois que j'ai tout fait.

Evaluateur de l'Afssaps : Oui. Je propose qu'on fasse une petite pause de trois minutes, le temps qu'on change les cloisons de place.

M. VITTECOQ : Absolument et que les gens prennent place pour...

▪ **Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de pioglitazone**

M. MARANINCHI : Nous avons donc deux minutes de pause avant une cession particulière de cette commission. Je sollicite votre attention. Nous allons réexaminer la relation bénéfice/risque concernant les dérivés de la pioglitazone. Il s'agit d'une démarche sur laquelle l'AFSSAPS est engagée. Il s'agit d'un sujet d'intérêt général.

Vous avez dû entendre parler d'un produit appelé Médiator. L'AFSSAPS est accusée de faire la même chose avec l'Actos. En tant que directeur général, je tiens quand même à la tenue de nos travaux et à respecter notre mission et la crédibilité de notre action.

Ce n'est, bien sûr, pas la même histoire que le Médiator, c'est même l'inverse puisque le film va se dérouler très rapidement. Grâce à la vigilance des pharmacovigilants, des signaux de cancers de la vessie ont été repérés suivant les premières déclarations faites à la FDA (Food and Drugs Administration). Dès le mois dernier, en commission d'AMM, nous avons lancé une mise en garde très sérieuse auprès des médecins traitants. Celle-ci a eu beaucoup d'effets puisque le taux de prescriptions a considérablement diminué pendant le mois (je ne peux pas vous donner les chiffres précis ; en estimation, cela fait plusieurs dizaines de pourcents). Nous sommes concernés par la relation bénéfice/risque de cette classe de médicaments.

Bien évidemment, nous n'avons pas voulu prendre de décision tant que nous n'avions pas une étude pharmaco-épidémiologique indépendante. C'est donc une action publique gérée par le public entre l'AFSSAPS et l'assurance maladie, que je remercie, qui va nous permettre d'étayer cette décision ultérieure pour savoir si nous recommandons de continuer à utiliser cette classe de médicaments dans le traitement des diabètes de type 2.

Cette séance est solennelle, comme toutes les autres. J'assiste à toutes vos séances : elles prennent toutes des avis importants. Comme vous connaissez tous le sujet, nous avons organisé la présentation en séance de la façon suivante :

La première partie va être rapportée par les experts et les évaluateurs internes de l'AFSSAPS. l'évaluateur de l'Afssaps présentera la première partie d'une consultation menée auprès d'un groupe ad hoc de diabétologues sur l'utilité, le bien que certains malades pourraient attendre de ces molécules ou dont ils pourraient être privés si ces molécules n'étaient plus disponibles. Il s'agit bien sûr d'un exercice très difficile. Je vous rappelle que dans notre souci de sécurité sanitaire, nous ne voulons pas priver des malades de traitements utiles et nous ne voulons pas donner de traitements éventuellement inutiles. Nous sommes donc complètement dans cette logique de discussion.

Vous aurez ensuite un rapport sur la dernière évaluation de pharmacovigilance concernant ces produits et notamment le risque de cancer de la vessie. Je remercie le CRPV de Montpellier et la commission de pharmacovigilance, qui a suivi avec attention ce dossier et qu'on associera à une revue de la littérature.

Vous aurez ensuite la présentation par le médecin conseil national, le Professeur Hubert ALLEMAND - que je salue et remercie pour son énergie et sa confiance – des résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique menée par ses services, avec l'AFSSAPS et de nombreux experts extérieurs venant de l'agence publique. Nous ne présentons donc pas de données de la firme : les organisations publiques se sont mobilisées pour essayer de répondre à cette question pour nous aider à prendre une décision sur la relation bénéfique/risque. Nous aurons l'occasion, je l'espère, dans le futur, de renouveler fréquemment cette association qui va de l'analyse de signaux de vigilance, de relation d'expertise, de mobilisation conjointe de l'assurance maladie et de l'AFSSAPS pour répondre à une question dans l'intérêt général et lui donner la portée suffisante en termes de rapidité de décision.

J'ai fini mon introduction. Je pense que tout le monde est installé.

Il y a des invités. Je me suis permis d'inviter M. FABRE qui représente l'Alliance des maladies rares et qui est membre de la commission de pharmacovigilance. Il n'est pas prévu dans la réglementation que les patients aient, dans toutes les commissions, des droits de vote, mais qu'ils soient présents et qu'ils puissent participer librement... d'abord recueillir les données, voire participer au débat. J'ai bien sûr invité l'Association française des diabétiques qui sont impliqués au premier chef. Ils ont d'ailleurs tous été impliqués dans les groupes de travail. Cette association nous aidera à prendre les meilleures décisions.

Sans plus attendre, nous allons commencer par la présentation de Catherine.

Quelques mots, pendant que la présentation s'installe : tous les documents qui vous sont présentés vous seront distribués en fin de séance après les présentations pour que vous puissiez les écouter. J'ai oublié de vous dire que chaque présentation sera suivie d'une intervention d'un discutant. M. DOUCET sera le discutant de la relation avec les diabétologues. M. CARON sera le discutant de l'analyse des données de pharmacovigilance. M. VITTECOQ sera le discutant de la présentation faite par la Caisse d'assurance maladie ; ce qui ne vous empêchera pas de poser des questions. Nous animerons ensuite la discussion générale sur la base de ces données.

Sur le plan du déroulement de la séance, il serait bien qu'on essaie d'avoir des temps de discussion relativement brefs après les interventions de chaque discutant, puisque c'est au fur et à mesure des présentations que nous aurons le plus d'éléments pour avancer dans notre processus de décision.

M. VITTECOQ : J'interviens en tant que président de la commission d'AMM avec une certaine émotion puisque le sujet d'aujourd'hui est un sujet sensible. Sortant de l'affaire du Médiateur, nos concitoyens sont en droit d'attendre un débat qui soit sans faille. Je me félicite de la présence de M. ALLEMAND. Il est bien que ces interfaces interinstitutionnelles soient présentes ; je suis assez convaincu qu'il y en aura d'autres, c'est ce que l'on souhaite. Je me félicite aussi de la présence des associations de patients. Pour moi, il s'agit d'un combat de plusieurs années de faire en sorte que les associations de patients puissent être représentées. On va vous écouter. Je suis assez convaincu que vos avis seront pris en compte.

Catherine, les données sur le bénéfice.

Evaluateur de l'Afssaps : En introduction, on va vous parler de la place de la pioglitazone dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Avant de vous faire un retour de ce groupe de travail qui s'est réuni il y a 48 heures, il nous a semblé intéressant de vous « planter le décor » et vous donner quelques informations sur le diabète de type 2 et les molécules qui sont encore à notre disposition. Je vais vous faire un bref rappel de ce qui est important d'avoir à l'esprit pour situer cette molécule.

1. Diagnostic et complications.

l' hémoglobine glyquée, qui a été reconnue et a d'ailleurs été revue très récemment à l'ECD (European Congress on Diabetology). L'an dernier, à Stockholm, lors du Congrès Européen de Diabétologie (EASD), la limite a été fixée à 6,5 %. Il existe d'autres marqueurs importants à considérer, que ce soit la "glycémie à jeun" ou la "glycémie post prandiale " après charge en glucose.

Pourquoi traiter le diabète de type 2 ? Comme vous le savez, il y a des complications à ne pas négliger, microvasculaires (ophtalmiques, rénales, et neurologiques), mais également macrovasculaires,. Au niveau macrovasculaire sont à considérer en particulier les infarctus du myocarde, responsables de deux décès sur trois. Cette panoplie de complications requiert une prise en charge adaptée de cette pathologie.

Classes Thérapeutiques. Cette diapositive vous présente les classes thérapeutiques à notre disposition pour vous situer les glitazones, avec son dernier représentant : la pioglitazone, un insulino-sensibilisateur. La metformine diminue la résistance à l'insuline. Les deux nouvelles familles récemment mises à notre

disposition sont: les inhibiteurs, dont les DPP-4 (dipeptide-peptidase), et les analogues du GLP1 (glucagon peptide).

Pourquoi traiter les diabétiques de type 2 ? Pour diminuer les complications cardiovasculaires. Une grande étude, l'étude UKPDS, a suivi pendant 20 ans des patients diabétiques traités soit par un sulfamide, par insuline ou par des règles hygiéno-diététiques. Il est démontré qu'entre ces deux prises en charge, une différence d'hémoglobine de 1% entraîne des bénéfices sur les complications, des bénéfices mais non significatifs sur les décès liés au diabète, ainsi que des bénéfices non significatifs mais importants sur les infarctus du myocarde. Les bénéfices microvasculaires sont également importants (25 %).

Dans cette étude, la non-significativité des résultats sur l'infarctus du myocarde a beaucoup été discutée. Un bénéfice significatif sur l'infarctus a néanmoins été mis en exergue dans un sous-groupe de patients obèses traités par metformine. Cela est important pour la prise en charge au quotidien. Cette étude montre donc des bénéfices et un intérêt à traiter les diabétiques.

Le traitement de l'hyperglycémie est-il favorable sur la microangiopathie ? La réponse est Oui. C'est important de le mettre en exergue. Nous avons à ce jour des études à notre disposition (UKPDS, ADVANCE, VADT chez les vétérans américains, l'étude ACCORD sur l'albuminurie et l'étude VADT sur la rétinopathie).

Le traitement de l'hyperglycémie est-il favorable sur la macroangiopathie ? Nous avons des résultats plus mitigés, puisqu'en termes d'épidémiologie, on sait qu'une différence de 1 % en hémoglobine glyquée permet d'éviter 10 % à 15 % d'infarctus du myocarde. Cependant, à ce jour, à part l'étude UKPDS et le groupe de diabétiques traité par metformine, aucune étude clinique n'a réellement permis de répondre à cette question favorablement, en tout cas sur les infarctus du myocarde. Néanmoins, il faut souligner que chez des patients qui ont une hémoglobine glyquée comprise entre 6,5 % et 8 %, bien traités et bien pris en charge pour leurs autres facteurs de risque cardiovasculaire (hyperlipidémie ou hypertension artérielle), le bénéfice d'un traitement sur la glycémie sur le risque cardiovasculaire reste à ce jour faiblement démontré.

Classes d'antidiabétiques disponibles. En ce qui concerne les bénéfices attendus pour chaque famille d'antidiabétiques oraux (il y en a deux) et s'agissant des risques d'hypoglycémie, il est important de considérer pour chacune d'entre elle les bénéfices, mais également les risques.

En ce qui concerne la pioglitazone, en termes de bénéfices, nous avons une baisse prévue d'hémoglobine glyquée qui va jusqu'à 1% Le risque d'hypoglycémie est négligeable mais d'autres risques sont à considérer (prise de poids, œdème maculaire, œdèmes périphériques, insuffisance cardiaque, fracture osseuse chez la femme).

Chacune des autres familles a sa spécificité et des risques spécifiques propres. Dans la prise en charge thérapeutique stratégique du diabète de type 2, tous ces risques sont évidemment à considérer au niveau individuel. Nous ne sommes pas sans savoir que pour les inhibiteurs DPP-4, on a un risque pancréatique largement suivi au niveau français et européen.

2. Place de la pioglitazone dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ?

Rappel sur la pioglitazone. La pioglitazone a été autorisée en 2000, il s'agit d'une Autorisation de Mise sur le Marché octroyée en procédure centralisée, une molécule autorisée en même temps par Bruxelles dans les 27 pays de la Communauté européenne. Le renouvellement quinquennal est récent et date de juillet 2010. 230 000 patients sont actuellement traités en France (13 % des prescriptions selon la base Entraide) par pioglitazone. Cependant, 40 % des patients arrêtent leur traitement avant un an ; 45 % l'utilisent plus de deux ans, selon des données anglaises. La pioglitazone est indiquée pour le diabète de type 2 en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine) ; en bithérapie, en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant; ou en trithérapie en association à la metformine, si ce n'est pas suffisant, pour équilibrer le métabolisme glucidique. Enfin, elle peut être utilisée en association avec l'insuline chez des patients pour lesquels cela est requis.

Les bénéfices de la pioglitazone sont en résumé les suivants :

- un bénéfice sur l'hémoglobine glyquée ;
- une durabilité de l'effet qui apparaît un peu plus prolongée après trois mois de traitement;
- des effets lipidiques plus favorables (contrairement à la rosiglitazone qui comme vous le savez a été retirée du marché) ;
- elle peut être utilisée chez l'insuffisant rénal, notamment en cas d'insuffisance rénale sévère, ce qui est intéressant ;
- elle n'a que peu ou pas d'effet sur la pression artérielle.

Quels sont les bénéfices Cardiovasculaires? Au niveau cardiovasculaire, y a-t-il un effet délétère ou bien un effet bénéfique Cette question a été largement débattue au niveau européen. Je crois qu'il est important de

souligner que deux études (PERISCOPE et CHICAGO) ont récemment montré une diminution sous pioglitazone du volume de la plaque d'athérome. Cette molécule ralentirait l'évolution de l'épaisseur de l'intima. Il s'agit d'une étude intéressante.

Au niveau de l'étude PROACTIVE, les résultats sont plus mitigés puisque cette vaste étude n'a pas montré de diminution significative sur le critère principal composite regroupant mortalité toutes causes, AVC, IDM, syndromes coronariens aigus et revascularisation ou amputation des extrémités. Par contre, on a relevé une diminution significative du critère secondaire regroupant "mortalité toutes causes, IDM et AVC". On aurait aimé avoir des résultats sur la "mortalité cardio-vasculaire" comme critère secondaire dans ce critère composite, mais celui-ci ne s'est pas révélé être significatif. De l'avis des experts, on a un bénéfice non probant au niveau cardiovasculaire ; c'est ce qu'on peut en conclure.

Une méta-analyse de revue du bénéfice cardiovasculaire a également été réalisée versus tous comparateurs (placebo ou comparateurs actifs). On a relevé une réduction significative versus tout comparateur de 18 % (ce qui n'est pas énorme).

Au niveau cardiovasculaire, la FDA avait réalisé une méta-analyse, il y a deux ans. Cette méta-analyse ne montrait pas de bénéfice versus placebo et versus comparateur (rosiglitazone) sur ce risque cardiovasculaire. Il s'agit d'un point que nous avons débattu dans le groupe Ad Hoc avec les experts diabétologues, il y a 48 heures : en revoyant les bénéfices et les risques de la pioglitazone. Il nous a semblé intéressant de revoir ce point en particulier. Il est vrai que le bénéfice attendu de la pioglitazone sur le risque cardiovasculaire n'est pas « probant » et suffisamment démontré à ce jour, selon l'avis des experts consultés.

Place de la pioglitazone dans les recommandations mondiales (ADA, EASD 2009). Au sujet de la place de la pioglitazone, dans les recommandations mondiales, les molécules bien connues telles que la metformine, et les sulfamides hypoglycémisants viennent en première position. Dans ces recommandations, la pioglitazone est précisée dans "Les *well validated therapies*", donc en deuxième intention, après les molécules principales,

Les recommandations européennes du NICE préconisent, en initiation de traitement, l'ajout de la pioglitazone à la place d'un sulfamide, en seconde intention après la metformine en cas de contrôle glycémique insuffisant; en cas de risque significatif d'hypoglycémie, d'intolérance ou de contre indication aux sulfamides hypoglycémisants. Ces recommandations préconisent également l'ajout en seconde intention après les sulfamides en cas d'intolérance/contre-indication à la metformine (il est important de le souligner) ; ou en troisième intention en ajout de la metformine et des sulfamides avec une limite d'hémoglobine plus importante (si l'hémoglobine reste supérieure ou égale à 7,5 %). En dernier lieu, cet ajout est possible également si le traitement par insuline n'est pas accepté ni approprié compte tenu des conditions socio-économiques parfois difficiles des patients.

Cette place de la pioglitazone telle que proposée par le NICE est tout à fait avalisée par les experts.

Un inhibiteur (DPP-4) peut être envisagé, de la même manière, dans chacune de ces situations; le choix devant être effectué en considérant les bénéfices et les risques de chacune de ces molécules.

Pourquoi la pioglitazone pourrait-elle être préférée à un inhibiteur de la dipeptide-peptidase ? Elle est préférée lorsqu'il y a une résistance importante à l'insuline de par son mécanisme pharmacologique (il est important de le souligner) ; en cas de contre-indication à l'utilisation d'un DPP-4 (pancréatite par exemple) ou en cas d'intolérance ou de réponse inappropriée chez un patient qui aurait déjà reçu ce type de traitement. La pioglitazone a été clairement mise en avant par l'étude NICE. Les experts français ont avalisé cette recommandation. Pour ces experts, ces deux molécules sont appropriées, sans distinction, le choix étant laissé à la préférence du patient. Ces recommandations ont été avalisées au niveau du groupe de travail.

Association de la pioglitazone à l'insuline. En dernier lieu, en ce qui concerne l'association de la pioglitazone à l'insuline, chez des patients qui ne peuvent recevoir de l'insuline, la pioglitazone est recommandée à ceux considérés comme « répondeurs » à la molécule. Pour les patients qui reçoivent de fortes doses d'insuline et pour lesquels le contrôle glycémique est inadéquat, on peut essayer, tout en réduisant les doses d'insuline, de considérer cette molécule comme insulino-sensibilisateur pour avoir des résultats intéressants.

Pioglitazone en renouvellement de traitement. Le dernier point concerne les recommandations du renouvellement de la pioglitazone. Ceci a été discuté de manière importante. Cela est intéressant. La pioglitazone ne doit être renouvelée que chez les patients ayant une réponse métabolique intéressante. Elle est codifiée de la manière suivante (ceci a également été avalisé) : une réduction d'au moins 0,5 % d'hémoglobine glyquée après six mois de traitement doit être observée. Dans l'exercice qui a été demandé

au groupe de Travail Ad Hoc, les experts ont considéré qu'on ne conserverait cette molécule qu'en cas de réponse appropriée.

3. Consultation d'un Groupe Ad HOC de DIABETOLOGUES de la Société Francophone de Diabétologie (SFD) en collaboration avec l'ASSOCIATION FRANCAISE DES DIABETIQUES (AFD)

Passons à ce qui nous a regroupés il y a 48 heures. Nous avons consulté un groupe ad hoc, spécifique, de diabétologues (des représentants de la Société française de diabétologie, mais également des diabétologues avec qui nous avons l'habitude de travailler au sein du groupe DEUG présidé par M. DOUCET), en collaboration étroite avec les associations françaises de diabétiques. Nous nous sommes réunis mardi dernier.

Le groupe a eu pour mission de réfléchir à la place de la pioglitazone dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Est-ce que la pioglitazone avait toujours sa place ? Nous avons bien sûr travaillé avec deux hypothèses, « à l'aveugle », puisque les résultats de la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) étaient sous embargo. Cependant, nous avons déjà les résultats que nous connaissions : les données épidémiologiques, et en particulier celles que nous avons présentées au mois d'avril avec un risque relatif estimé à plus ou moins 20 % de survenue de cancer de la vessie.

Nous avons donc travaillé sur deux hypothèses : Quelle est place de la pioglitazone dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ?

(a) si le surrisque de cancer de la vessie est équivalent à celui observé dans la cohorte américaine, l'étude épidémiologique KAISER PERMANENT (soit 20 %) ;

(b) si le risque est très supérieur aux données épidémiologiques de l'étude KPNC.

J'« évacue » d'emblée la deuxième hypothèse puisque nous étions tous d'accord pour dire que ce risque n'était pas acceptable et que, dans ce cas, on suspendrait l'utilisation de cette molécule. Je vous présente les conclusions du groupe sur la première hypothèse (risque équivalent). Le groupe a eu à répondre à plusieurs questions qui sont les suivantes :

1. *La pioglitazone a-t-elle toujours une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ?* La réponse a été oui pour 5 experts diabétologues présents, mais ils ont considéré que l'on devait mettre des précautions et restreindre la population cible : (a) initier le traitement uniquement chez des patients pour lesquels l'équilibre glycémique ne peut être obtenu par d'autres antidiabétiques oraux, en tenant compte des facteurs de risque de cancer de la vessie (on les connaît, on pourra les détailler de nouveau). (b) Il faut réévaluer le traitement à six mois. Il est vrai qu'une initiation de traitement doit être réévaluée à six mois. (c) Les experts ont avalisé les recommandations du NICE: le traitement sera renouvelé uniquement en cas de réponse métabolique suffisante; en cas de diminution de l'hémoglobine glyquée inférieure à 0,5 % après 6 mois, on peut considérer que les patients ne sont pas répondeurs. Dans ce cas, on se posera la question d'un arrêt de traitement et d'une autre prise en charge thérapeutique par un autre antidiabétique oral.

Deux experts diabétologues, ainsi que le représentant des patients, ont considéré que, quel que soit ce risque, même faible, la pioglitazone n'avait plus sa place et optent pour une suspension.

2. *L'âge doit-il être considéré comme un facteur limitant d'utilisation de la pioglitazone ?* C'est une question importante. Nous nous sommes d'abord penchés sur l'épidémiologie du cancer de la vessie qui est la question qui nous préoccupait au regard des données que nous attendons tous.

En termes d'incidence, le cancer de la vessie augmente avec l'âge. Au-delà de 70 ans, on peut se poser la question de la mise en place d'un traitement par pioglitazone, facteur additionnel qui se surajoute au facteur "âge" de survenue d'un cancer de la vessie.

Néanmoins, la réponse de ce groupe a été négative, "*Compte tenu des contre-indications de la molécule, de l'âge des diabétiques, des facteurs de risque de cancer de la vessie, ... ils ont considéré qu'il n'y avait plus de population cible*".

Le message a été un message pour les prescripteurs.. au niveau individuel.. c'est-à-dire que la décision se fera en termes de prise en charge du diabète de type 2, en termes de possibilités thérapeutiques, en tenant compte des autres contre-indications aux autres antidiabétiques. Les experts ont conclu que ce n'était pas à nous de fixer une limite d'âge, mais à chaque prescripteur de décider si ce traitement était approprié ou non.

3. *La troisième question était : faut-il restreindre la prescription ? Fallait-il restreindre cette prescription à des spécialistes ?* La réponse a été OUI pour une prescription initiale réservée aux spécialistes compte tenu de ce que nous avons à ce jour en termes de bénéfices et de risques maintenant identifiés les endocrinologues qui prennent également en charge le diabète de type 2, les internistes ont été cités

Par contre, le renouvellement est bien sûr laissé aux médecins généralistes, sachant que l'on n'est pas allé plus loin dans la réflexion. Bien sûr, s'agissant des patients correctement traités, ... ils continueront à être traités par leur médecin généraliste.

Il y a donc, dans nos conclusions, une restriction aux spécialistes uniquement en cas d'initiation du traitement.

4. Une autre question importante : doit-on renforcer la surveillance des patients traités ? Unaniment, la réponse a été oui, que ce soit en termes d'efficacité (a) mais également de sécurité d'emploi (b).

(a) Une efficacité insuffisante doit impliquer une décision d'interruption de traitement.. L'efficacité a été définie (selon les recommandations du NICE avalisées par les experts) : comme au moins 5 % de diminution de l'hémoglobine glyquée après six mois d'initiation de traitement.

(b) La surveillance doit également être renforcée en termes de sécurité d'emploi : Les conditions de prescription et de délivrance doivent inclure des recommandations de surveillance et de précautions d'emploi qui sont les suivantes : ne pas utiliser cette molécule en cas d'antécédents de cancer de la vessie ou de toute autre lésion urothéliale des voies urinaires supérieures ; prendre des précautions compte tenu des risques additionnels suivants de cancer de la vessie (tabac, infections urinaires chroniques récidivante, ainsi que certaines expositions professionnelles à des produits chimiques).

Ce sont des recommandations. Derrière, si telle est notre décision, le RCP sera modifié en conséquence.

(c) On a également préconisé une surveillance en cas d'hématurie compte tenu de notre problématique de ce jour. Le traitement par pioglitazone, de toute façon, doit être arrêté en cas d'hématurie.

Une recherche exploratoire est effectuée avec orientation vers un spécialiste en urologie avec les investigations qui s'imposent, voire une cystoscopie si nécessaire.

Vous constatez donc un renforcement de cette sécurité, de cette surveillance, compte tenu des risques que nous connaissons.

5. La dernière question était : quelle information pour les patients traités par pioglitazone, compte tenu de ce que nous avons maintenant à notre disposition en termes de bénéfices et de risques ?

Je vous rappelle que certains risques sont déjà connus (œdème maculaire, fracture...).

Il nous a semblé intéressant que le patient soit clairement informé de ce qu'il va recevoir en termes de molécule ... concernant ses bénéfices, mais également ses risques.

On n'est pas allé jusqu'à proposer un consentement éclairé.

Néanmoins, il faudrait qu'il y ait un formulaire précis, qui ne soit pas qu'une notice dans une boîte au moment de la délivrance par le pharmacien ... et qu'il y ait un contrat de traitement entre le patient et le prescripteur.

Nous avons retenu, pour cette information, deux types de patients : les nouveaux patients ou susceptibles de l'être et les patients déjà traités.

4. En conclusion, le groupe s'est positionné pour que la pioglitazone reste un médicament qui garde des indications dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2, sous l'hypothèse que le sur risque de cancer de la vessie suggéré par les études épidémiologiques, tel que nous l'avions lors de notre exercice (estimé en-dessous de 20 %), soit confirmé par l'étude de la CNAM,

Cependant, il est apparu au groupe nécessaire de restreindre l'utilisation de la pioglitazone selon des modalités ci-après :

- restriction des conditions de prescription et de délivrance ;
- restriction à une population cible bien déterminée (répondeurs au traitement) ;
- renforcement des mesures de surveillance ;
- information « signée » plus factuelle avec un partenariat "prescripteur-patient".

Ce sont les conclusions de notre groupe de travail. Je vous remercie.

M. VITTECOQ : Je vous remercie pour la clarté de l'exposé.

M. DOUCET : Je ferai un commentaire très succinct – qui confirme les propos de L'évaluateur de l'Afssaps puisque nous étions dans le même groupe de travail – pour préciser l'état d'esprit de notre raisonnement parce que d'ores et déjà, certains des propos que nous tenons seront obsolètes dans quelques minutes quand nous aurons les résultats de la CNAM qui iront dans un sens ou dans un autre. Je rappelle que nous nous sommes réunis sans avoir de notion des résultats de l'enquête de la CNAM. C'était la deuxième réunion en un mois.

En ce qui concerne la notion de l'âge, l'âge nous pose un problème. La moitié des diabétiques de type 2 a plus de 65 ans et un quart, plus de 75 ans. En même temps, ces diabétiques de type 2 ont d'autres facteurs de risque, notamment le tabagisme, que l'on va retrouver dans le cancer de la vessie. Effectivement, l'âge est un facteur favorisant de cancer de la vessie. Nous sommes donc sur une population cible qui est aussi une population à risque par rapport au cancer de la vessie. Nous sommes donc dans une situation de grande prudence.

Le problème du délai nous a alertés. Cela sera revu avec les enquêtes futures, mais nous étions obligés de tenir compte du délai entre l'exposition à la pioglitazone et la survenue du cancer de la vessie. On voit par exemple dans l'étude PROACTIVE que les cancers de la vessie étaient importants, surtout dans la première année. Lorsque l'on interroge des collègues en ce qui concerne le délai entre une exposition à un toxique (autre que la pioglitazone bien entendu) et le cancer de la vessie, cela se chiffre en termes de 10 ou 15 ans et non pas d'un an ou de quelques mois. Nous étions donc un peu troublés par ces résultats.

D'autre part, il a été souligné au niveau du groupe que le contexte thérapeutique actuel, comme l'a souligné Catherine en rappel, n'est pas le même qu'il y a dix ans. Les classes de médicaments, même si elles n'ont pas le même mode d'activité, sont plus nombreuses qu'elles n'étaient il y a dix ans ; époque où l'on avait l'insuline, la metformine, les sulfamides et la pioglitazone (les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase étant un peu à la limite du marché). C'est dans ces conditions que la réflexion a été menée.

D'autre part, il est apparu au groupe que les glitazones n'ont pas répondu à tous les espoirs suscités il y a dix ans, lorsqu'on lit les articles parus à l'époque sur leurs possibilités thérapeutiques.

On a considéré que le bénéfice cardiovasculaire sur le plan ischémique était surtout tiré par PROACTIVE, mais PROACTIVE avait une méthodologie qui avait déjà été soulignée comme discutable, puisque cela ne « sortait » pas sur le critère principal. En ce qui concerne la notion du bénéfice cardiovasculaire ou du risque cardiovasculaire, il y a un effet supplémentaire qui arrive avec les glitazones : le problème des insuffisances cardiaques. On ne peut en effet pas raisonner, chez le diabétique, uniquement sur le plan des complications cardiovasculaires ischémiques, mais aussi en termes d'insuffisance cardiaque.

Je rajouterai aussi un autre point : le diabète, lui-même, est un facteur de risque sur le plan carcinologique ; c'est un des facteurs de risque.

Finalement, notre méthodologie part d'un risque évoqué dont nous n'avions pas la preuve formelle lorsque nous nous sommes réunis, puisque l'étude KPNC n'est pas significative ; elle ne donne qu'un signal. C'est à partir de ce risque qu'on a essayé de réévaluer le bénéfice, donc la balance bénéfice/risque, en termes de bénéfice cardiovasculaire et de risque sur le plan du cancer de la vessie. Sur le plan cardiovasculaire, comme l'a dit Catherine, les choses n'apparaissent pas aussi clairement au niveau ischémique ; et il faut rajouter le problème du risque sur le plan de l'insuffisance cardiaque + les autres complications.

Finalement, au niveau du groupe, on s'est dit que même si, à l'heure actuelle, le risque n'est pas évident (quoi qu'on ait dit avant, il n'est pas prouvé dans un sens ou dans un autre), le bénéfice n'est pas, sur le plan cardiovasculaire, très net, très important, d'après les données que l'on a jusqu'à présent. On a raisonné sur plusieurs cas de figure : si l'enquête montre que le risque est largement confirmé, le groupe s'orientera vers la suspension ; si l'enquête montre qu'il n'y a pas de problème, on est dans un contexte de restrictions (étude NICE).

Reste le problème du risque mineur. Lorsque l'on a abordé cette question du risque mineur, quelqu'un (qui est dans la salle) nous a dit : « Y a-t-il une notion de risque mineur lorsque l'on parle de cancer ? » Un expert a suivi en disant que si l'on insiste maintenant sur cette notion de risque mineur, on sera en grande difficulté et on s'oriente plutôt vers une restriction importante de prescription ; un expert ayant dit que, de toute façon, à partir de là, il ne prescrirait plus la pioglitazone.

J'ajoute un petit point que nous avons souligné. Il s'agit de la nécessité de bénéficier de l'aide des urologues en ce qui concerne les méthodologies de suivi, si le médicament est maintenu. D'autre part, bénéficier de leur aide, par rapport aux malades exposés jusqu'à présent... Si le médicament est maintenu ou arrêté chez un certain nombre ou tous, il sera nécessaire d'avoir des mesures d'accompagnement, notamment une surveillance en cas d'hématurie ou une demande d'examen complémentaire. Au niveau du groupe de travail, nous avons exclu la notion de faire systématiquement des bandelettes ou autres ; ce qui fait partie de la surveillance du diabétique, mais qui est difficilement interprétable dans le cas d'une hématurie microscopique.

M. VITTECOQ : Je pense que l'Association française des diabétiques va se prononcer. Au stade où on est, on discute surtout de la problématique du bénéfice.

REPRÉSENTANT DE L'AFD : L'Association française des diabétiques ne peut être que pour un médicament qui amène un service médical rendu efficace et/ou une amélioration de la qualité de vie, sans

indication ou contre-indications graves. A ce stade, lorsque l'on a parlé des possibilités de cancer de la vessie, il a été très clair pour l'Association française des diabétiques de dire que c'est un cas gravissime même si cela est avéré de manière faible. C'est inadmissible pour l'Association française des diabétiques de laisser un médicament qui risque d'amener de nombreux problèmes. Nous savons très bien ce qui se passe avec le Médiator ; cela n'a rien à voir, mais la presse va s'en emparer. Il suffira de dire qu'il y a un petit risque de cancer de la vessie pour que toute la presse en parle, les patients vont se retourner vers leur médecin et cela va créer un véritable problème. On attend effectivement les résultats de l'étude de la CNAM, mais, pour le moins, maintenant, il s'agit d'une restriction très forte de la prescription.

M. VITTECOQ : Y a-t-il des commentaires sur la partie bénéfice ?

M. BAKCHINE : Il s'agit d'un commentaire très bref sur la participation des représentants de patients à ce genre de débat et de situation. J'avais déjà eu l'occasion de faire état de l'importance de cette représentation pour des dossiers de neurologie, mais j'avais aussi beaucoup insisté sur la versatilité des avis émis. Je pense par exemple à ce qui s'était passé pour le Tysabri : alors même que les médecins insistaient sur le risque d'une complication grave, à savoir la LEMP (LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive), les patients disaient « nous sommes assez grands pour évaluer le risque ou non ».

Il me semble évidemment important que les patients utilisateurs soient représentés. Cependant je me pose une question : quelle est la représentativité des personnes qui siègent ? Est-ce qu'un patient présent intervient en son nom propre ? S'il est mandaté par une association, dans quelle mesure l'association a été consultée auparavant sur une position ? Il me paraît très important de savoir, lorsqu'un représentant d'une association comme celle-là dit « je suis contre le maintien d'une molécule comme cela » ; ce qui a un poids énorme vis-à-vis des médias. Si l'AFSSAPS, finalement, donne un avis, il sera dit et écrit à un moment donné que les patients étaient contre.

M. MARANINCHI : Il s'agit d'un débat classique et connu. Nous nous sommes engagés à recueillir des opinions et à aller vers plus de transparence. Nous espérons (je ne suis pas responsable du gouvernement) que nous pourrions avoir des experts nommés à l'intérieur des commissions, qui soient des experts qui puissent voter. J'ai aussi travaillé, comme M. VITTECOQ, très souvent dans ces échanges. Il s'agit d'une revendication classique. Sont-ils représentatifs ? Est-ce que les autres experts sont représentatifs de tous les diabétologues ? Est-ce que vous, membres nommés, êtes représentatifs de toute une communauté ?

Moi, je l'accepte. Leur voix est-elle supérieure à celle des autres ? Pas forcément, mais leur voix existe et il est normal que nous écoutions leur perception du bénéfice et du risque, puisque nous travaillons pour leur donner des bénéfices et pour leur donner moins de risques. C'est ma position et c'est une position institutionnelle à laquelle je suis attaché : c'est mon engagement. Donc, nous les invitons, ils participent. Nos débats sont filmés, ils sont contradictoires. Par nature, la contradiction est donc permise. La parole est évidemment donnée à des prescripteurs, à des gens qui sont responsables du risque, à des médecins, à des pharmaciens, mais aussi à des patients. Voilà, il s'agit d'une forme classique. M. VITTECOQ est un militant.

M. VITTECOQ : Oui, un militant. Toute l'histoire du SIDA, entre autres, a été portée par cela. La représentation des patients est donc, pour moi, quelque chose d'indispensable. Cela s'inscrit dans la relation médecin-malade. Ce qu'on fait est à un niveau supérieur, mais il s'agit de la relation entre les médecins et les malades. Je n'accepte pas ce que tu dis sur la versatilité parce que, sur le fond, les experts qui sont choisis sont confrontés aussi à une potentielle versatilité.. Si les représentants des malades acceptent d'être là, c'est parce qu'ils sont investis de cette responsabilité. J'imagine que ce n'est pas votre voix personnelle, c'est celle de votre association.

REPRÉSENTANT DE L'AFD : J'ai le défaut d'être diabétique, effectivement, mais je représente ici l'Association française de diabétiques. Nous en avons discuté dans le bureau. L'Association française des diabétiques compte quand même 130 000 membres. Il y a un bureau et un conseil d'administration, on en a débattu ensemble et il en est ressorti un consensus. Je représente l'Association française de diabétiques.

REPRESENTANT DE L'ALLIANCE DES MALADIES RARES : Je suis un représentant des malades et notamment de l'Alliance des maladies rares. Sur le dossier d'aujourd'hui qui, à mon avis, est emblématique compte tenu des perturbations actuelles, je ne suis pas un connaisseur. Je suis avec vous comme un « expert profane généraliste ». Sur ce sujet de la représentation des malades dans des instances importantes, je peux parler en connaissance de cause parce que cela fait maintenant plus de quatre ans que je suis à la commission nationale de pharmacovigilance. Les malades sont des experts en expérience, pas des experts en diagnostic ni en soins ; ils vivent la maladie et le produit. Leur voix n'est pas plus prépondérante que la vôtre, que celle des savants ; ceci étant, il est très important de la prendre en compte parce qu'ils peuvent faire remonter des préoccupations que vous, experts, cliniciens, biologistes, ne pouvez pas forcément connaître, puisque vous n'êtes pas dans la consommation du produit. Par contre, vous êtes

dans l'observation. Les représentants des malades interviennent au nom des malades qu'ils représentent et quand j'interviens, je n'interviens jamais en mon nom personnel, je valide toujours mes propos avant ou après avec mes amis associatifs.

M. DIQUET : Ma question est très formelle par rapport au débat qui vient d'avoir lieu. Cela concerne la notion d'information signée. Je n'ai pas bien compris en quoi privilégier une information aux patients signée était fondamentalement différent d'un consentement éclairé. Pourquoi, sous prétexte que cela n'a pas le même nom, est-ce différent du consentement éclairé que l'on signe dans le cadre d'un essai clinique ? Vous voyez : c'est bien anodin par rapport à l'ampleur de débat précédent.

Evaluateur de l'Afssaps : Je ne pense pas que ce soit un problème de sémantique. C'est vrai qu'un consentement éclairé dans le cadre d'un essai est assez formel, c'est un engagement. Là, cela nous semblait plus un échange d'informations sur les bénéfices et les risques. Ce n'est pas vraiment un consentement, c'est vraiment un partenariat médecins, prescripteurs et patients, mais ce n'est pas comme dans le cadre d'un essai. C'est plutôt pour être sûr que l'information a bien été comprise, avalisée. Il s'agit d'un document qu'on intégrerait dans ce que l'on appelle « les mesures de minimisation des risques ». On peut imaginer un carnet « patient » avec une information bien codifiée qu'il puisse ressortir, qu'il puisse avoir à sa disposition. C'est ce partenariat, ce contrat, qu'on a mis sous ces mots, mais on peut trouver d'autres mots. Ce n'était pas l'idée d'un consentement dans le cadre d'un essai.

M. DIQUET : Mon attention a uniquement été attirée par le mot « signée ». Dès lors que vous avez une signature, c'est que vous avez un contrat ; et que cela s'appelle « consentement » ou pas, de toute façon, c'est un contrat.

M. VITTECOQ : On a bien compris l'idée : finalement, cela protège le médecin qui a donné l'information, y compris s'il y avait des suites judiciaires.

On va passer à la partie risques.

M. LIEVRE : On est finalement allé très vite sur la partie bénéfices sur le plan du niveau de preuve. Cela repose sur une méta-analyse dont on a vu rapidement passer les résultats. J'ai l'impression que la première méta-analyse de la FDA n'intègre pas l'étude PROACTIVE ; ce qui est quand même une anomalie parce que l'étude PROACTIVE a un poids considérable : elle a été conçue pour démontrer quelque chose sur le plan des événements cardiovasculaires. La soustraire de la méta-analyse n'est quand même pas donner toute l'information dont on dispose à propos de l'efficacité du produit.

Il y a une deuxième méta-analyse qui a été réalisée par la FDA qui intègre PROACTIVE et dont les résultats sont différents de celle-ci. Elle mérite de nous être montrée. Je n'ai pas tous les résultats, mais elle confirme les résultats sur le plan du critère composite d'essai infarctus/AVC tout en confirmant aussi l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque, avec une tendance favorable, si je me souviens bien, sur le plan de la mortalité, en particulier de la mortalité cardiovasculaire. Il s'agit quand même d'un élément capital dans l'évaluation du bénéfice.

M. VITTECOQ : Si vous êtes d'accord, on passe aux aspects risques.

Evaluateur de l'Afssaps : Ma présentation va être courte et je vous invite à rester vigilants. Je ne vais pas vous représenter les données de suivi national de la pharmacovigilance qui ont été présentées par le Professeur CARON lors de la commission d'AMM du 7 avril dernier, mais je vais vous présenter les principaux éléments-clés.

On sait que le traitement par la pioglitazone des patients diabétiques de type 2 est associé à un certain nombre d'effets indésirables connus et surveillés, les principaux étant l'insuffisance cardiaque, les fractures osseuses chez la femme, l'œdème pulmonaire avec les dyspnées, les œdèmes maculaires et la prise de poids.

Un signal de pharmacovigilance a permis d'identifier un risque supplémentaire, celui des cancers de la vessie. La commission nationale de pharmacovigilance, le 29 mars 2011, s'est prononcée pour une suspension immédiate d'utilisation de la pioglitazone en France dans l'attente des résultats de l'étude CNAM et la réévaluation du bénéfice/risque européen, sachant que la pharmacovigilance avait activement participé à l'initiation de ces études. Cette proposition est basée sur un faisceau d'arguments concordant que je vais vous citer.

Le premier d'entre eux est basé sur des données expérimentales. Il y a une augmentation des cancers de la vessie chez le rat mâle après 18 mois d'exposition, l'hypothèse de la cristallurie n'ayant pas été retenue comme facteur prédominant.

Le deuxième argument est une très forte plausibilité pharmacologique. La classe pharmacologique initiale de la pioglitazone était celle des glitazones ou agonistes PPAR sélectifs gamma. Or, cette molécule a

montré des effets au moins partiels agonistes PPAR alpha, ce qui la rend très proche pharmacologiquement des PPAR mixtes alpha et gamma ou glitazar. Or, un effet tumorigène de ces agonistes mixtes a entraîné l'arrêt de leur développement en 2004.

Le troisième argument est basé sur la notification spontanée en France des cas de cancer de la vessie. Le CRPV de Montpellier a effectué une surveillance renforcée et nous a transmis les données au 31 mai 2011. En France, ont été notifiés 46 cas de cancer de la vessie et 1 cas de cellularité anormale du culot urinaire. Parmi ces cas, 25 ont été caractérisés comme carcinomes urothéliaux, 21 comme cancers de la vessie sans autre information. Il est à noter deux cas de décès à ce jour, dont un a été bien documenté après trois ans et demi d'exposition.

L'analyse de l'évolution de la notification de ces cas par rapport aux événements plus ou moins médiatisés entre 2005 et 2011 montre que seuls deux cas avaient été notifiés avant l'alerte de la FDA en septembre 2010 et 45 après. L'analyse par date de diagnostic de ces cas de cancer de la vessie montre que ces cancers ont été diagnostiqués au cours du temps et que la majorité des notifications sont des notifications à posteriori de cancers de la vessie préalablement diagnostiqués.

La répartition selon le délai d'apparition des cancers peut se répartir en fonction du délai d'un an retenu. Dix cas ont un délai de survenue inférieur à 12 mois (de 3 à 12 mois), avec un ratio homme/femme de 8/2, un âge moyen d'environ 68 ans. Les 31 cas dont le délai de survenue était supérieur à un an présentent un ratio de 26/5, un âge moyen comparable d'environ 68 ans. 6 cas n'ont pas été renseignés quant au délai de survenue ; ils concernaient tous des hommes.

Le quatrième argument est d'ordre épidémiologique. Je passe la parole.

Evaluateur de l'Afssaps : Pas uniquement épidémiologique, il y a aussi l'essai clinique PROACTIVE.

Le quatrième argument regroupe en fait les études qui ont été menées après la mise sur le marché.

Ces études ont déjà été discutées au sein du comité technique de pharmacovigilance, ainsi qu'au sein du groupe « plan de gestion de risque et pharmaco-épidémiologie ». L'essai clinique PROACTIVE avait pour objectif principal la morbi-mortalité cardiovasculaire. 2 600 patients étaient exposés à la pioglitazone et le groupe comparateur (2 603 patients) exposé au placebo, cela en plus du traitement habituel.

Je reprends uniquement les résultats concernant la sécurité d'emploi pour ce qui est des cancers (pas les critères de jugement principal de morbi-mortalité). Tous cancers confondus, la différence n'était pas significative, avec 3,7 % et 3,8 % de cancers dans les deux groupes. Pour ce qui est du cancer de la vessie, 14 cas ont été observés dans le groupe pioglitazone versus 6 cas dans le groupe placebo. Il s'agit de tous les cas de cancer de la vessie indépendamment du délai de survenue. Cette différence n'est pas significative, ce sont des données qui ont été publiées en 2005. Cependant, lorsqu'on supprime un des cas bénins de cancer de la vessie qui avait été observé dans le groupe placebo, la différence devient presque significative avec un p à 0,053.

A ce propos, vous aurez un tableau qui présente beaucoup plus de détails sur ces études que je vais décrire. Il y a une petite coquille par rapport au numéro de cancer de la vessie : le numéro est correct ; par contre, j'avais marqué que c'était des cancers de la vessie survenus après 12 mois d'exposition, alors qu'il s'agit de tous les cancers indépendamment des délais de survenue. Je vous prie de bien vouloir le rectifier dans la copie que vous recevrez.

Des études de cohorte qui ont été menées avec les données de la base californienne KAISER PERMANENT ont été publiées en avril 2011 dans *Diabetes Care*. Ces données sont des données intermédiaires. L'étude a été planifiée pour durer dix ans, elle est toujours en cours. Cependant, des données à cinq ans sont déjà disponibles et publiées. C'est une étude sur base de données incluant tous les patients diabétiques de cette base, âgés de plus de 40 ans, avec un groupe exposé à la pioglitazone (30 000 patients) et un groupe non exposé (163 000 patients). Le modèle de Cox utilisé pour évaluer le *hazard ratio* du cancer de la vessie ne prenait en compte que les cas de cancer survenus après au moins six mois d'exposition. Comme variable d'ajustement, ils ont d'abord fait une première analyse ajustant sur l'âge, le sexe et les autres traitements antidiabétiques ; les résultats n'étaient pas différents quant à une analyse avec un ajustement plus complet sur toutes les autres variables disponibles ; les résultats étaient inchangés. Les autres variables disponibles, qui ont été utilisées pour obtenir les résultats, étaient le tabac, le statut socio-économique, les professions à risque, les circonstances qui pouvaient favoriser le diagnostic de cancer de la vessie et la probabilité de recevoir de la pioglitazone.

On a relevé 90 cas de cancer de la vessie dans le groupe exposé à la pioglitazone versus 800 cas dans le groupe non exposé, avec un *hazard ratio* non significatif, comme cela a déjà été mentionné, de 1,2 avec un intervalle de confiance de 0,9 à 1,5. Cependant, l'excès de risque augmenté avec la durée du traitement devait significatif à partir de 24 mois d'exposition avec un *hazard ratio* de 1,4, 1,03 et 1,2. Le risque est aussi

augmenté avec la dose cumulée ; cependant il n'était pas significatif dans cette étude (entre 1, 1,2 et 1,4 en fonction de la dose cumulée).

Une dernière étude a été publiée dans *Diabetes Care* en avril 2011. Il s'agit d'une étude de détection de signal utilisant la base de notification spontanée de la FDA. Toutes les déclarations entre 2004 et 2009, associées à des antidiabétiques et pour lesquelles le sexe, l'âge et la date de l'évènement étaient disponibles, ont été prises en compte. Ils ont fait des analyses stratifiées sur l'âge et le sexe. Dans la base de la FDA, on a 93 notifications de cancer de la vessie, dont 31 associées à une exposition à la pioglitazone (23 cas chez les hommes, 8 cas chez les femmes). Le *reporting odds ratio* a été calculé à 4,30, significatif, mais il n'était significatif qu'à partir de 65 ans. Cette étude a été publiée très récemment ; il s'agit uniquement d'une étude de détection de signal en pharmacovigilance qui ne permet pas de conclure sur un risque.

Les prochaines étapes : nous aurons dans quelques minutes les résultats de l'étude de la CNAM et en juin et juillet, nous aurons les résultats sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque qui est en cours au niveau européen. J'ai fini. Je passe la parole.

M. CARON : Ce sera très bref puisque nous attendons, effectivement, les résultats de l'étude. Cela me donne l'occasion d'intervenir et de souligner mon désaccord sur le fait que la pharmacovigilance, mais aussi le groupe PGRPEPI (Plan de Gestion des Risques et Pharmaco-Epidémiologie), n'aient pas été associés à cette réévaluation du rapport bénéfice/risque de la pioglitazone. Certes, les circonstances sont un peu particulières, mais la commission de pharmacovigilance a déjà démontré, à mon avis, des capacités à se mobiliser rapidement pour être présente quand on lui demande d'être présente. Certains membres de la commission nationale ont d'ailleurs tenu à me faire connaître leur déception concernant la non-convocation, en même temps que cette commission d'AMM, d'une commission nationale de pharmacovigilance.

Je serai donc ici en tant que membre de droit de la commission d'AMM et ne saurais représenter l'avis de cette commission nationale de pharmacovigilance, puisqu'elle n'a pas été sollicitée. Cette situation me paraît d'autant plus paradoxale que le signal a bien sûr été remonté et traité par la pharmacovigilance en France. Nous nous sommes déjà très clairement exprimés. Cette expression très claire de la commission nationale de pharmacovigilance vous a été rappelée avec un vote sans ambiguïté sur ce sujet. Nous attendons donc et j'attends donc, à titre personnel, les résultats de la CNAM et du professeur Hubert ALLEMAND qui vont nous être présentés.

M. MARANINCHI : Monsieur le Président, chers collègues, je n'ai pas eu l'occasion et je n'ai pas l'autorité pour modifier la composition des commissions et nous espérons tous qu'à la fin des Assises du Médicament, nous disposerons d'une grande commission bénéfice/risque où la part bénéfice et la part risque seront équilibrées. Je me suis exprimé à plusieurs reprises sur ce sujet. Cependant, je voudrais rappeler que tous les experts qui sont présents ici, sont présents, ils s'expriment en fonction de leur expertise et que nous avons la chance d'avoir des experts de pharmacovigilance, le président et le vice-président de cette commission – je réagirai à leur émoi. D'autres experts sont membres des deux commissions. Nous sommes donc typiquement dans une relation de bénéfice/risque et pas de problème de préséance. Ce qui nous guide, c'est l'intérêt des malades et nous voulons avoir une décision la plus transparente possible.

En ce qui concerne les études qui ont été menées, effectivement, ce sont des études qui sont centralisées, car il était de notre devoir, en tant qu'agence ayant une responsabilité publique, de mener une étude qui a été menée conjointement avec l'assurance maladie, avec des experts d'agences publiques, qui vont vous être présentés. C'est une étude comme une autre ; elle est de très bonne qualité. Vous pourrez ensuite la commenter sur le plan scientifique ou de son intérêt.

Mon dernier point sera sur les règles de fonctionnement et de bonnes pratiques. Effectivement, nous aurions pu faire participer plus de monde à cette analyse. Le travail a été fait dans une ambiance structurée et confidentielle. Pour quelle raison ? Il y a plus d'informations qui sortent dans la presse que dans les groupes de travail ; c'est pour cela que nous avons gardé la confidentialité ; vous le comprendrez. Cependant, la confidentialité n'exclut pas la transparence. Le rapport qui va vous être présenté sera mis sur internet immédiatement. Ensuite, vous aurez à voter en tant qu'experts, plus ou moins naïfs, sur la relation bénéfice/risque avec les données qui vous sont présentées, qui sont les données existantes, qui sont réelles et transparentes. Je suis sûr que dans le futur, nous n'aurons plus ce genre de discussion de préséance de commissions, de préséance de personnes, puisque nous serons à parité pour juger l'évaluation bénéfice/risque. La commission d'aujourd'hui est cependant très représentative de diversité de visions, de diversité d'opinions, de débats contradictoires et je suis sûr que les conclusions qui en seront tirées seront plus informatives.

Dernier point avant que cela soit mentionné. Cela est transparent, cela va être rendu public et « public », c'est public dans le monde entier ; c'est-à-dire qu'on sort aussi du cadre franco-français. Ces données sont accessibles à l'échelle européenne, mais aussi à l'échelle américaine. Elles seront retransmises parce que c'est notre devoir, lorsque l'on mobilise de l'argent public, de pouvoir en faire bénéficier le plus grand nombre. Et je donne la parole au médecin conseil national, si vous le permettez.

M. ALLEMAND : Merci Monsieur le Président, merci Monsieur le Directeur de l'AFSSAPS de m'avoir permis de venir aujourd'hui présenter cette étude. Vous me l'avez proposé et je pense que cela inaugure de nouvelles relations entre nos institutions. D'ailleurs, ce qui sortait fortement des Assises du Médicament était d'améliorer l'articulation, le dialogue et la fonctionnalité entre les différentes instances. Je crois qu'aujourd'hui, nous en sommes la preuve. Effectivement, nous continuerons, nous souhaitons en tout cas apporter, chaque fois que possible, notre contribution lorsque les bases de données peuvent apporter ou contribuer à apporter des réponses. Ce n'est pas toujours le cas. Je suis présent ici avec Philippe RICORDO qui dirige, chez nous, le service des études médicales et Alain WEIL, qui est également un référent en épidémiologie clinique et épidémiologie de nos études.

Ce travail est un travail qui est à la limite des possibilités des bases de l'assurance maladie et nous allons voir pourquoi. Nous avons été saisis par l'AFSSAPS mi-janvier et devant la question qui nous a été posée, nous avons besoin d'avoir plus de recul sur nos bases de données. Cela a requis de demander l'autorisation à la CNIL de pouvoir recharger les bases de données de 2006 à 2008, parce que nous n'avons droit qu'à deux années de recul, comme vous le savez peut-être. Nous avons fait cette demande à la CNIL qui nous a répondu mi-mars et nous avons pu disposer des données mi-avril. Je dis tout cela pour vous montrer qu'on a essayé de réagir le plus vite possible, puisque vous voyez, entre mi-avril et maintenant, nous n'avons pas chômé pour réaliser cette étude.

L'objectif principal était la recherche d'une association entre l'exposition à la pioglitazone et la survenue de cancers de la vessie avec un objectif secondaire qui était de rechercher une éventuelle relation dose-effet. Nous avons également regardé le lien éventuel de la pioglitazone avec d'autres cancers.

Nous avons utilisé deux sources de données : le SNIIRAM (Système National InterRégimes de l'Assurance Maladie) qui est la base de données de l'assurance maladie de l'ensemble des prescriptions faites en ambulatoire, le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), ainsi qu'un chaînage de ces deux bases de données ; vous verrez que cela a un intérêt, même si chaîner ces deux bases de données est difficile.

Nous avons étudié des patients du régime général qui couvre environ 50 millions d'assurés dans notre pays. Il s'agit donc d'une cohorte historique de patients traités par antidiabétiques en 2006 et suivis jusqu'à la fin 2009 (nous n'avons pas encore les données du PMSI de 2010), avec comparaison des exposés et non exposés à la pioglitazone.

Nous avons immédiatement été confrontés à une difficulté : le taux d'incidence de cancers de la vessie observé pour 100 000 personnes/année dans les registres et les cancers que nous observons sur la base du PMSI d'après le codage : vous voyez qu'il y a un écart très important du taux d'incidence de cancers enregistré selon le PMSI. Il est en effet difficile de définir le cancer de la vessie, il y a beaucoup de lésions de la vessie, il y a des cancers superficiels, des cancers intra épithéliaux qui ne sont pas pris en considération par les registres (donc des tumeurs un peu *borderline*). D'ailleurs, je crois que les registres ne prennent les cancers qu'aux stades supérieurs au T1. On a tout de suite vu qu'on avait un bruit de fond important avec des lésions codées « cancers », mais qui manifestement n'étaient pas des cancers.

Ceci nous a posé un problème ; c'est pourquoi nous avons cherché une définition du cancer qui soit plus resserrée afin d'avoir une population de cancer de la vessie assez certaine pour pouvoir établir un lien éventuel entre la pioglitazone et le cancer. Nous avons pour cela bien sûr utilisé le diagnostic principal de cancer de la vessie ou le diagnostic relié avec d'autres algorithmes pour repérer les métastases liées au cancer de la vessie et nous avons ajouté le fait d'avoir un acte lourd dans le même séjour (acte chirurgical, instillations vésicales d'agents pharmacologiques par cathétérisme urétral, chimiothérapie, radiothérapie). Les actes chirurgicaux étaient soit une cystectomie totale par laparotomie, soit une cystectomie partielle par laparotomie ou cœlioscopie, soit une résection du col de la vessie par apport direct. Vous comprenez que nous avons recherché une définition qui nous permette de mieux cibler une population de personnes atteintes de cancers de la vessie.

Nous avons des cancers diagnostiqués selon le PMSI (6 853 cas), des cancers qui ont nécessité une résection en exérèse de lésions de la vessie souvent par voie endoscopique (5 376 cas) et des cancers avec traitement spécifique (2 346 cas). Il y avait aussi beaucoup de résections en exérèse de lésions sans diagnostic de cancer (20 000 cas).

Nous avons fait notre étude sur cette définition resserrée du cancer, c'est-à-dire des cancers avec traitement spécifique, avec acte thérapeutique lourd qui accompagnait ces traitements. Je vous signale que nous sommes simplement dans la situation qui est celle des essais thérapeutiques, c'est-à-dire que l'expérimentateur choisit une population pour essayer d'établir un lien éventuel entre cette population et son médicament, mais le plus souvent, bien évidemment, tous les malades ne sont pas représentés dans un essai. Pour autant, vous aurez les résultats – ne craignez rien – sur l'ensemble des cancers diagnostiqués. Nous nous sommes mis dans une situation qui nous permettait de répondre au mieux.

D'ailleurs vous voyez ici qu'avec cette définition resserrée, notre incidence selon le PMSI, si on utilise les actes, est superposable à celle des registres. Après 80 ans, vous voyez que les cancers selon le PMSI et notre définition diminuent ; ceci est lié au fait que certainement, à partir d'un certain âge, alors même qu'il y a cancer, on s'abstient de faire des traitements lourds pour ces patients. C'est sans doute pour cela que les deux courbes s'écartent et c'est aussi pour cela que nous avons pris comme population les personnes de 40 ans à 79 ans inclus de manière à éviter les difficultés liées à ce phénomène. Bien évidemment, mais vous le savez, le cancer de la vessie d'après la littérature est un peu plus fréquent dans la population diabétique que dans la population générale. En réalité, nous devons donc sous-estimer, avec cette définition des cancers, un certain nombre de cancers parce que notre courbe devrait être un peu supérieure à celle des registres qui, elle, est sur une population tout-venant.

Nos critères d'inclusions étaient donc des personnes âgées de 40 à 79 ans, relevant du régime général, atteintes de diabète (défini par la délivrance d'au moins un médicament antidiabétique en 2006, dont la pioglitazone, mais aussi tous les autres). En ce qui concerne les critères d'exclusion, nous avons exclu les patients pour lesquels un cancer de la vessie a été détecté avant l'entrée dans l'étude dans les six mois qui suivaient le début de l'étude de manière à éliminer les cancers prévalents ; c'est-à-dire possiblement présents, mais non liés à la pioglitazone. Nous avons aussi exclu les patients en maladie professionnelle pour cancer de la vessie.

La date de la première délivrance d'un médicament antidiabétique marque l'entrée du patient dans l'étude. La définition de l'exposition à la pioglitazone (et d'ailleurs à tous les autres traitements qui ont été étudiés) a été faite comme suit : il fallait au moins deux délivrances du médicament au cours d'une période de six mois. Lorsque l'on n'avait qu'une boîte au cours des six mois, on ne considérait pas le patient comme exposé ; cette boîte pouvait d'ailleurs ne pas avoir été consommée, cela pouvait être une erreur de codage, cela pouvait également être un effet secondaire précoce. L'exposition à la pioglitazone était donc une variable unidirectionnelle et dépendante du temps définie comme suit : un patient est considéré comme exposé à partir du quatrième mois calendaire après l'exposition et jusqu'à la fin du suivi. Pourquoi à partir du quatrième mois ? On considérait, là aussi, qu'un patient qui avait un cancer de la vessie au cours des trois premiers mois de traitement ne pouvait pas être automatiquement considéré comme atteint d'un cancer lié à la pioglitazone. Donc, on considérait que c'était des cancers prévalents.

Nous avons fait les comparaisons selon des méthodes classiques (chi2 pour les variables discrètes et Wilcoxon pour les variables continues). L'analyse de l'exposition à la pioglitazone a été faite par un modèle de Cox ajustant sur les facteurs de confusion dont on pouvait disposer ; c'est-à-dire l'âge, le sexe et tous les autres traitements. On a fait une analyse secondaire sur les autres cancers, comme je vous l'ai dit.

S'agissant de la description de la population, vous voyez qu'on a une population très importante (1 491 000 personnes) – je rappelle que l'étude du KAISER PERMANENT était sur 200 000 personnes – avec 155 000 personnes exposées à la pioglitazone ; c'est-à-dire un peu plus de 10 % de la population. Vous remarquez qu'il y avait un peu plus d'hommes dans les deux groupes que de femmes (53 %), mais surtout, notez au passage que l'âge moyen des non exposés à la pioglitazone était supérieur à l'âge moyen des personnes exposées à la pioglitazone, avec une différence de deux ans. Ceci peut évidemment avoir une importance ; nous allons voir pourquoi. Toute chose égale par ailleurs, on devrait trouver plus de cancers de la vessie qui sont fortement liés à l'âge chez les personnes non exposées à la pioglitazone en raison de ce décalage de deux ans dont on va voir l'importance.

Nous avons observé, selon notre définition, 2 000 cas de cancers de la vessie, soit 4 pour 10 000 personnes dans la cohorte des 40-79 ans, avec un *hazard ratio* ajusté pour le rapport homme/femme de 7,7 qui correspond, je crois, aux données de la littérature.

Comme nous l'avons observé, il y a un lien très fort entre le cancer de la vessie et l'âge. Vous voyez que, pour l'ensemble de notre cohorte, si l'on compare à la tranche d'âge 40-44 ans (ce sont des tranches de 5 ans), on monte très rapidement en risque : à 75-79 ans, le risque est de 35 alors qu'il est de 41 chez l'homme. C'est pour cela que tout à l'heure, j'ai souligné fortement le décalage de deux ans. Vous voyez que deux années pèsent lourd, surtout sur une population aussi importante, sur le risque de cancer ; on aurait pu faire des tranches de 2 ans pour vous montrer la croissance. C'est peut-être quelque chose qu'on pourra faire après.

En ce qui concerne les résultats, que vous attendez tous, il y a un lien statistiquement significatif globalement entre l'exposition à la pioglitazone et le cancer de la vessie. Le *hazard ratio* est de 1,22 ; vous voyez une augmentation de 22 %, 1,28 chez l'homme, il n'y a pas de signal chez la femme. C'est important : on n'a observé le signal que chez l'homme. Il y a une relation dose-effet (nous avons pris les mêmes bornes que celles de l'étude de cohorte du KAISER PERMANENT) : vous voyez qu'au-delà de 28 000 mg, le *hazard ratio* est à 1,75 et à 1,88 chez l'homme. De même, il y avait un effet selon la durée du traitement : au-delà d'un an de traitement, nous sommes significatifs (1,34, 1,36 après deux ans et chez l'homme 1,39 et 1,44 après deux ans). Nous avons donc observé un lien significatif entre l'exposition à la pioglitazone et le cancer de la vessie sur cette cohorte.

Je précise un point : n'oubliez pas que certaines données sont censurées, notamment en amont, puisque nous avons enregistré les médicaments depuis 2006, et que des personnes étaient déjà sous pioglitazone en entrant dans la cohorte. Autrement dit, quand on vous donne la relation dose-effet, des malades prenaient certainement de la pioglitazone depuis plus longtemps. Nous avons donc calculé la relation dose-effet à partir du 1^{er} janvier 2006, mais il y a une censure partielle des informations. Nous avons 25 % des personnes sous pioglitazone qui l'étaient déjà au début de la cohorte ; dans l'étude du KAISER PERMANENT, c'était 8 %, je crois (ils avaient commencé beaucoup plus tôt).

Nous avons regardé les résultats des autres médicaments qui ont été traités de la même manière, dans le cadre du Cox. Vous voyez qu'il n'y a aucun effet pour aucune autre classe (rosiglitazone, metformine, sulfamides, autres antidiabétiques oraux ou insuline). On n'a pas établi de lien avec le cancer de la vessie tant sur l'ensemble de la cohorte que chez l'homme ; donc pas d'effet des autres médicaments.

Avec la définition très large des cancers (5 800 cas, avec un bruit de fond, des lésions qui n'étaient pas des cancers), vous voyez que nous restons significatifs ; c'est-à-dire qu'avec cette hypothèse, il y a aussi un lien, plus faible à cause du bruit de fond, mais significatif, à 1,13 entre la pioglitazone et le cancer de la vessie. On retrouve aussi une relation dose-effet pour les doses consommées et pour la durée de traitement ; il y a une relation dose-effet après 28 000 mg ou après deux ans. Ceci est important parce que lorsque l'on se met en situation d'avoir une population de personnes atteintes de cancer de la vessie avec une atteinte certainement vraie, compte tenu de la lourdeur des traitements, quand on se met dans une situation restreinte, on obtient une relation. Cependant, lorsque l'on se met dans une situation la plus large possible (où on a certainement d'autres lésions que le cancer), on a également une relation. Ceci veut dire que les résultats semblent assez robustes, mais pour pouvoir mesurer le vrai effet de la pioglitazone, le mesurer en termes d'impact, il était important d'être plus spécifique et d'avoir cette population initiale ; c'est pour cela que nous l'avons choisie.

En ce qui concerne les résultats avec les autres cancers, vous voyez qu'il n'y a aucun lien entre la pioglitazone et d'autres cancers (cancer du poumon, cancer ORL, cancer colorectal, cancer du sein, cancer du rein). Ceci est important. J'attire votre attention sur les cancers tabaco-dépendants (cancer du poumon, cancer ORL) : vous voyez qu'il n'y a pas de lien entre le groupe exposé à la pioglitazone et ces cancers ; il y a même une diminution du risque notamment significative pour les cancers ORL. Ceci est très important parce que c'était une des grandes difficultés de notre étude : dans nos bases de données, nous n'avons pas le signalement du tabagisme, ni présent ni passé, de ces patients. Il nous fallait donc avoir des arguments indirects. Il y a d'abord celui-ci sur les cancers tabaco-dépendants.

Nous avons étudié la consommation de médicaments spécifiques de la broncho-pneumopathie chronique obstructive qui est très liée au tabac et que l'on peut obtenir sur nos bases, ainsi que les codes spécifiques liés au tabac que l'on peut obtenir sur les personnes hospitalisées (troubles mentaux et comportements liés à l'utilisation de tabac, conseils pour le tabagisme, difficultés liées à l'usage du tabac).

Quand on regarde cela, on voit que le groupe exposé à la pioglitazone arrive à 0,79, ce qui est significativement diminué. Notre population exposée à la pioglitazone semble être moins exposée au tabac, sur ces indicateurs indirects, que la population non exposée. Ceci est important parce qu'effectivement, c'était une question qui pouvait se poser, quand on connaît l'importance de ce facteur de risque : est-ce que le groupe pioglitazone est plus exposé au tabac ? Et là, on est plutôt sur la situation inverse, d'après nos résultats.

Quelques mots pour conclure. Cette analyse conforte l'existence d'une association de faible amplitude entre l'exposition à la pioglitazone et le cancer de la vessie. Les résultats sont similaires en termes d'amplitude avec ceux du KAISER PERMANENT. Pourquoi signalons-nous cela ? Au fond, il s'agit de deux études faites dans des régions très différentes, à des moments différents, avec des méthodes différentes, avec des bases de recueil différentes. Trouver des résultats avec une amplitude assez semblable nous semble être une information importante.

Il n'y a pas de risque accru de cancer de la vessie avec les autres antidiabétiques oraux, donc l'augmentation du risque de cancer de la vessie est spécifique, sur notre étude, de la pioglitazone. Pour la pioglitazone, il n'y a eu d'augmentation de risque que sur le cancer de la vessie, pas sur les autres cancers, bien au contraire.

Un dernier mot sur le codage des cancers de la vessie. Vous avez vu qu'on a retenu, privilégié, les cancers les plus graves ou traités de façon agressive. Cela sous-estime certainement le nombre de cas concernés, mais on était beaucoup plus spécifiques. Surtout, j'insiste sur le fait qu'on a deux bases indépendantes. Il faut bien voir que les cancers ont été recherchés de la même manière sur toute la cohorte (chez les exposés et les non exposés), puisqu'on a regardé à posteriori s'ils avaient été exposés ou non à de la pioglitazone. C'est l'intérêt d'avoir deux bases indépendantes, parce que cela nous met à l'abri d'un biais d'information différentielle ; c'est-à-dire qu'il n'y a pas de lien entre l'observation des lésions et le fait ou non d'avoir pris le médicament et inversement. Ceci est l'intérêt de la manière dont cette étude a été réalisée. Vous voyez aussi qu'une définition plus large retrouve la même association que notre définition restreinte des cancers.

En conclusion, ces résultats, sur la pioglitazone (médicament qui peut être prescrit au long cours), sont interprétés dans le cadre du rapport bénéfice/risque de cette molécule. Je vous remercie.

M. VITTECOQ : Merci, M. ALLEMAND, M. RICORDO et M. WEIL. Je le dis par rapport à l'ensemble de nos concitoyens qui nous regardent : l'assurance maladie dont on dit de temps en temps qu'elle a des dysfonctionnements, on peut se rendre compte aussi qu'elle peut apporter des choses avec des données qui sont totalement contributives. Par ailleurs, il faut voir le calendrier que vous vous êtes imposé en partenariat avec la direction générale : entre le moment où on dit qu'il faut faire quelque chose, le moment où vous avez les accords et cette analyse, c'est quelque chose d'extraordinaire qui mérite d'être mentionné.

Finalement, la présentation est tellement claire, et je découvre les résultats puisque je ne les connaissais pas, je suis donc dans la difficulté pour faire le discutant. Au sujet de l'ajustement sur l'âge, j'avais envie de vous titiller, mais vous l'avez présenté d'une façon tellement claire qu'il n'y a rien à dire.

Il y a quand même, malgré tout, une perplexité sur le problème du sexe. Finalement, il y a plus d'hommes concernés et on ne retrouve pas l'évènement tabac auquel on s'attendait. Dans les recommandations, on aurait peut-être eu à dire qu'il ne faut pas fumer ; cela est très facile à dire. Je trouve que c'est particulièrement significatif sur les cancers liés au tabac. Est-ce que c'est très robuste pour les consultations anti-tabac ou autres ? Quelle peut être l'explication sur le sexe ?

M. ALLEMAND : Nous avons l'impression qu'un élément important pour la différence entre le sexe est qu'il y a très peu de cancers de la vessie chez la femme. Evidemment, on est déjà devant une simple situation de puissance parce qu'il y a très peu de cas de cancer chez la femme. Cela limite aussi sans doute la possibilité de mettre en évidence un signal au cas où il existe.

Il y a un autre élément, il a été rappelé tout à l'heure : y a-t-il quelque chose qui est lié sur le plan physiopathologique à la différence de sexe ? En effet, chez le rat, on a retrouvé cette différence, c'est-à-dire un signal chez le mâle, mais pas chez la femelle.

Vous le savez mieux que nous, très souvent, les médicaments n'ont pas la même action chez l'homme et chez la femme. J'ai été très frappé, ces dernières années, de voir combien il y avait une différence forte, pour un médicament aussi utilisé que l'acide acétylsalicylique, qu'il a un impact très différent chez l'homme et chez la femme, puisqu'on sait aujourd'hui que l'aspirine à faible dose diminue chez les personnes à risque les affections liées à la pathologie coronarienne, mais pas chez la femme et qu'inversement, l'aspirine à faible dose, diminue les accidents vasculaires cérébraux ischémiques chez la femme, mais pas chez l'homme. Il s'agit d'une étude du New England qui date de trois ans. J'avais été frappé de voir, pour un médicament aussi commun que celui-là, qu'il y avait une différence d'impact sur le plan des résultats sanitaires. On peut donc se dire qu'il y a peut-être une différence. A mon avis, il faut être prudent, pour une raison de puissance : il n'y a pas beaucoup de cancers de la vessie chez la femme.

M. VITTECOQ : Est-ce qu'il y a des commentaires, des questions ?

M. LECHAT : On est tout à fait impressionné par la qualité et la puissance de cette étude qui vient confirmer, en quelque sorte, l'étude californienne. En regardant les diapositives, j'ai eu une réflexion. Un des débats va être la correction par rapport à l'ancienneté du diabète, puisque l'on n'a pas l'information. Quand on compare versus les registres, finalement, vous avez constaté que vous aviez une incidence tout à fait similaire. Cela voudrait donc dire que finalement, l'impact du diabète sur l'incidence du cancer de la vessie est probablement très faible.

M. ALLEMAND : Je pense qu'il y a certainement un lien entre le cancer de la vessie et le diabète d'après la littérature. Je pense que dans notre manière de repérer de façon restrictive les cancers, nous avons quand

même sous-estimé un certain nombre de cas. Je pense que la courbe réelle de l'incidence de cancers de la vessie, chez le diabétique, doit être un peu supérieure à celle des registres. D'après la littérature, il semble que ce soit de l'ordre de 25 % à 30 % de plus de cancers de la vessie dans la population diabétique par rapport à une population non diabétique. C'est un phénomène. Dans notre définition, nous avons très clairement une définition assez restrictive et on doit sous-estimer un certain nombre de cancers.

Votre question était-elle celle-là ? Ou est-ce que c'était sur la durée du diabète ? Sur la durée du diabète, il semble que la littérature évoque la possibilité d'un risque supérieur lorsque l'on a eu une durée de l'affection plus longue. C'était plutôt cela la question ?

M. LECHAT : C'est-à-dire que si on n'a pas de différence entre les registres et vos données, cela veut dire que même pour un patient qui est diabétique depuis longtemps, l'impact est probablement faible sur l'incidence du cancer de la vessie, sinon on aurait quand même eu une différence.

M. ALLEMAND : Nous avons voulu essayer de réfléchir : si ce phénomène existe, dans quel sens va-t-il ? Est-ce qu'au fond, les personnes exposées à la pioglitazone avaient une durée de leur affection diabétique plus longue que celle des personnes non exposées ? Il nous semble que ce ne soit pas le cas et que cela puisse même être l'inverse. Je vous donne les trois éléments.

Nous avons fait une analyse avec le Cox ajusté sur l'insuline, le fait d'avoir une monothérapie, une bithérapie ou une trithérapie. Habituellement, il y a une chronologie entre mono, bi et tri. Donc, quand on fait cette analyse et qu'on standardise sur ces facteurs, il n'y a pas de différence entre les groupes exposés à la pioglitazone et les non exposés.

Deuxième argument : vous avez vu (il s'agit d'un argument indirect) que les personnes exposées à la pioglitazone ont en moyenne deux ans de moins. C'est ce qui ne va pas dans le sens qu'ils aient une durée de maladie plus longue, puisque les diabétiques de type 2 arrivent à un âge, semble-t-il, à peu près calibré.

Le dernier argument est important : l'exposition à l'insuline. Les personnes qui avaient reçu de l'insuline représentaient 27,6 % des personnes non exposées à la pioglitazone et 19,2 % des personnes exposées. Autrement dit, il y a 7 points de différence pour l'exposition à l'insuline. L'exposition à l'insuline est plutôt un marqueur de traitement plus prolongé, d'abord pour les diabétiques de type 1, et c'est plutôt un traitement qui arrive en seconde intention pour les diabétiques de type 2. On a plutôt l'impression que les personnes exposées à la pioglitazone ont des éléments qui vont dans un sens où l'exposition à la maladie serait la moins longue. Evidemment, ce ne sont que des arguments qui viennent conforter le fait qu'il ne semble pas y avoir un biais de cette nature.

REPRESENTANT DE L'ALLIANCE DES MALADIES RARES : Une question à M. ALLEMAND. Dans votre conclusion, j'ai cru comprendre que vous indiquez que ce médicament ne présentait pas de risque supplémentaire sur les autres cancers et il me semble que vous avez ajouté « bien au contraire ». Cela veut-il dire qu'il a un effet bénéfique ?

M. ALLEMAND : Vous avez raison de poser la question. Comme vous l'avez remarqué, et c'était important pour cette étude, que pour les cancers liés au tabac, le risque est un peu plus faible dans le groupe exposé à la pioglitazone et que c'est même significativement plus faible pour les cancers ORL, mais je n'irais pas jusqu'à dire que c'est un médicament qui protège contre les cancers ORL, qui sont aussi des cancers liés aux problèmes d'alcool. Quand je soulignais cela en disant « bien au contraire », c'était qu'effectivement, dans certains cas, cela va plutôt dans l'autre sens et pour les cancers tabaco-dépendants, c'était un argument important pour notre étude pour essayer d'éliminer le biais lié au tabagisme.

M. CARON : On a un risque relatif de 1,88 chez l'homme avec une posologie supérieure à 28 000 mg. Cela correspond à une durée de traitement, si l'on estime la posologie habituelle de la pioglitazone, à combien de jours de traitement ?

M. ALLEMAND : C'est de l'ordre de deux ans, deux ans et demi. La durée de traitement moyenne de notre cohorte pour la pioglitazone était de 29 mois. Elle n'est pas très loin de l'étude du KAISER qui avait observé sur un délai plus long, mais ils étaient au début de la prescription et avaient moins de malades.

M. VITTECOQ : Somme toute, à la variante près de la puissance, cela est quand même très proche de KAISER en fait.

Evaluateur de l'Afssaps : Pouvez-vous préciser votre choix sur le quatrième mois ? Vous avez dit « quatrième mois calendaire » en termes d'exposition. C'est ma première question.

La deuxième question : je rebondis sur ce que vous venez de dire au sujet de l'exposition et en particulier, votre troisième argument chez les patients sous insuline. Avez-vous pris en compte le fait que l'insuline peut, elle aussi, être un facteur... Insuline et cancer, c'est bien connu.

M. ALLEMAND : Ce sont deux questions importantes. Nous avons étudié les cancers avec la population au diagnostic large. Quand on prend la définition restreinte des cancers de la vessie, on a un lien avec l'insuline. C'est-à-dire que l'insuline, et on le voit, a tendance à être liée à une augmentation de plusieurs des cancers en question, quasiment tous, sauf le cancer du sein. Effectivement, je crois que ce lien est un peu connu de la littérature et on le retrouve pour la définition large.

En ce qui concerne la deuxième question, nous avons une cohorte de 2006, prenez un patient qui entre au mois de juillet 2006 dans la cohorte parce qu'il avait un traitement antidiabétique et qu'il prend, pour la première fois, de la pioglitazone. Nous avons considéré que pendant trois mois, si un cancer survenait, il n'était pas lié à la pioglitazone, c'est-à-dire qu'il était déjà présent. C'était pour se mettre à l'abri d'intégrer des cancers de la vessie qui seraient liés à une autre cause. On a considéré les cancers de la vessie chez les personnes exposées à la pioglitazone lorsque ces cancers apparaissaient après trois mois de traitement. Il s'agit d'une précaution pour ne pas introduire des cancers prévalents dans notre cohorte, même si cela peut sous-estimer le nombre de cancers en supposant (mais je ne suis pas sûr que ce soit le cas) que les cancers apparaissent en quelques semaines.

M. DIQUET : Pour suivre votre réflexion : vous avez évoqué la censure. On peut imaginer qu'un patient qui rentre au 3 janvier 2006 est déjà sous traitement depuis cinq à huit mois ; ce qui veut dire que les quatre premiers mois de l'année, il sera considéré comme...

M. ALLEMAND : Les six premiers mois, même. Evidemment, on peut se pénaliser. Il vaut mieux se pénaliser et à l'arrivée, avoir une réponse positive, plutôt que le contraire. Quand on fait ce genre d'étude exposés/non exposés, il vaut mieux se mettre dans la situation la plus difficile possible pour montrer le lien, parce que si le lien existe, à ce moment-là, on peut se dire qu'il est réel. C'est pour cela qu'on prend toutes ces précautions.

M. DOUCET : Merci pour cette présentation. J'avoue que si on l'avait eue il y a deux jours, elle nous aurait simplifié la tâche. Vous dites « KPNC », d'accord, mais là, vous montrez du significatif ; c'est-à-dire que c'est plus fort que le signal sur lequel on travaillait jusqu'à présent. La seule question qui me surprend est qu'on a l'impression de garder cette hypothèse d'un cancer qui peut survenir assez vite, assez tôt, d'après vos données. S'il survient tôt, cela sous-entend que c'est un produit particulier et donc particulièrement cancérigène. S'il est particulièrement cancérigène, pourquoi n'y a-t-il pas encore plus de cancers ? Il est vrai qu'il y a un biais (le fait de dire 4 mois, 6 mois), mais cela suscite une question quand même.

M. ALLEMAND : Je pense que M. MARININCHI pourrait mieux répondre que moi à cette question sur le délai d'apparition d'un cancer. On a aussi entendu parler d'une hypothèse d'un effet promoteur. Il faut bien voir qu'il y a quelque chose de surprenant : il y a très clairement un effet dose et un effet durée. Après, je ne sais pas quelle peut être la vitesse d'apparition des cancers ou de sous-population de cancers. Evidemment, quand on prend une moyenne, on a parfois un délai moyen d'apparition des cancers qui peut être très long, mais on peut avoir différentes possibilités. Il est vrai qu'à cette question, on pourra peut-être aussi répondre différemment... peut-être pas d'ailleurs, peut-être plus. On pourrait continuer l'observation - je ne connais pas la décision qui sera prise par rapport à ce médicament – si le médicament est suspendu, il est sûr qu'on n'aura pas la réponse à la question : que se passe-t-il dans le temps ? En ce qui concerne le KAISER PERMANENT, il s'agissait d'une analyse à mi-parcours, je ne sais pas s'ils feront leur analyse terminale. Ce serait aussi une possibilité de savoir ce qui se serait passé dans les années futures si le médicament n'avait pas été retiré.

M. MARININCHI : Il est vrai que l'exposition à un facteur de risque et l'apparition d'un cancer relèvent d'un problème lié au facteur de risque lui-même, à sa cible, à l'âge. Dans le cas présent, on a un facteur de risque très spécial qui est attendu. Ma première remarque est que si on avait un effet inducteur en 3-6 mois, in vivo chez l'homme mâle, on devrait en trouver beaucoup plus, avec des pics de fréquence très soutenus, parce que l'effet inducteur en trois mois indique une carcinogenèse extrêmement violente, mais ce n'est que de la spéculation.

Ma deuxième remarque est qu'en tout cas, il s'agit d'un vrai carcinogène du fait de l'expologie : on a un effet dose et un effet temps (dans cette étude, c'est la plus belle des démonstrations). On verra qu'en ce qui concerne la relation bénéfice/risque, cela peut agacer : plus on en prend, plus le risque augmente de façon significative. Cela fait quand même assez typiquement l'effet d'un carcinogène additif qui est assez inquiétant parce qu'on peut se demander, au bout de dix ans d'exposition, jusqu'où on serait. Peut-être qu'il y aurait aussi des femmes et ainsi de suite. Le sujet des différences homme/femme est toujours assez compliqué, mais il y a quand même de nombreux facteurs confondants.

Je suis impressionné par cette étude sur l'effet dose et l'effet expologie : c'est très cohérent avec une carcinogenèse induite, mais après on sait bien que, par exemple, l'effet de l'amiante est différent de celui du benzène. On rentre dans de vraies propriétés pharmacologiques. La concentration dans le tissu urinaire est

très spécifique avec cette molécule. On est donc dans une ambiance de bonne concordance d'un carcinogène identifié qui produit son effet avec une longue exposition.

M. ARMENGAUD : Une réflexion un peu naïve à propos de cette question. Le diabète étant une maladie qui touche aussi bien l'homme que la femme, les différences de risque laisseraient-elles penser qu'on pourrait prendre une décision de suspension ou de maintien sexuée ?

M. DIQUET : Je voudrais revenir sur cet argument très fort que l'on appelle « effet dose » et son lien avec la durée d'exposition. Il me semble qu'il faut préciser que c'est un effet dose cumulée reçue. Ce n'est pas, au sens pharmacologique habituel, une relation entre l'effet et la dose, c'est une moyenne sur la population. Au fond, il revient au même de dire que plus on est exposé longtemps, plus il y a de cancer, mais ce n'est pas intrinsèquement une relation effet-dose. Si cela avait été une relation effet-dose authentique, au sens pharmacodynamique du terme, on aurait pu la mettre en évidence sur des modèles expérimentaux et on aurait pu la mettre en évidence avec une proportionnalité, avec les posologies.

M. ALLEMAND : Sur ce point, vous avez tout à fait raison, il s'agit bien sûr de doses cumulées. Je précise qu'il y a une petite différence : pour les doses les plus élevées (28 000 mg), 21 % des personnes étaient au-delà ; au-delà de deux ans, c'était 39 % des personnes. Evidemment, il s'agit de doses cumulées, mais on voit quand même (on n'a pas tout à fait les mêmes résultats selon les deux effets) qu'on peut prendre des comprimés à dose plus ou moins forte au fil du temps.

M. LECHAT : Juste pour compléter le débat sur l'effet temps et l'effet dose. L'étude montre clairement que l'incidence n'augmente, en excluant et en ayant pris toutes les précautions méthodologiques, qu'après un an d'exposition. C'est effectivement pour moi, finalement, le principal problème. Compte tenu du bénéfice cardiovasculaire de ce traitement, qui par définition suppose un traitement à long terme, on peut penser qu'il y a un bénéfice cardiovasculaire à long terme. Si on est obligé de traiter pendant 10 ans pour avoir le bénéfice et qu'on a clairement un risque qui augmente avec le temps et qu'on ne pourra pas continuer à suivre ces patients-là, il s'agit là, pour moi, du principal problème ; c'est-à-dire que le bénéfice cardiovasculaire est amputé si on ne peut pas continuer le traitement. Prendre un traitement de pioglitazone à visée de bénéfice cardiovasculaire pendant un ou deux ans n'a aucun sens.

M. ALLEMAND : Je voudrais juste ajouter un petit point. Cette étude va être publique, va être lue. Peut-être que vous aurez à l'expliquer, à la commenter. Un point peut troubler certaines personnes qui liront ces résultats : en brut, il y a plus de cancers de la vessie dans le groupe non exposé que dans le groupe exposé, en raison de la différence d'âge : deux ans, c'est énorme pour le cancer de la vessie. Quand on standardise sur l'âge, les choses reviennent dans l'ordre. Or, vous pouvez éventuellement avoir des commentateurs qui ne le réalisent pas, donc il faudra souligner ce point, parce que cela pourrait remonter.

J'évoque un dernier point. Evidemment, le nombre de cas de cancer de la vessie dans notre étude restreinte, avec la définition resserrée, est beaucoup moins important que pour l'étude KAISER PERMANENT parce que celle-ci a pris l'ensemble des cancers à partir d'un registre (je ne connais pas leur registre, je ne sais pas comment ils recueillent leurs cancers). Nous avons moins de cas parce que nous avons pris la population 40-80 ans. KAISER PERMANENT a pris toute la population sans limite d'âge. Nous avons quand même fait – et vous la trouverez dans les résultats – l'étude sur l'ensemble de la population, c'est-à-dire 40 ans sans limite au-delà, et nous trouvons les mêmes résultats avec une relation significative, y compris en prenant les personnes au-delà de 80 ans. Evidemment, il y a beaucoup de cancers au-delà de 80 ans, pour 100 000 personnes. Nous trouvons les mêmes résultats ; nous retrouvons aussi des effets dose significatifs.

Je voulais juste souligner cela. Vous aurez toutes les analyses qui ont été faites dans différentes circonstances pour conforter le résultat principal. Merci beaucoup.

M. MARANINCHI : Je voudrais encore vous remercier, ainsi que les collègues de la CNAM. L'importance de la pédagogie est effectivement cruciale pour analyser l'étude. Les données brutes sont celles qui sont dans le rapport qui sera mis en ligne. Permettez-vous que nous mettions aussi vos diapositives sur le site ? Préférez-vous que l'on attende un peu afin de le valider ? Elles ont le caractère pédagogique et elles n'énoncent que des faits bien documentés.

M. ALLEMAND : J'autorise que vous puissiez les communiquer avec un petit regret : sur une diapositive, il y a une petite coquille. J'annonce que nous avons étudié quatre autres cancers ; en réalité, c'était cinq.

M. MARANINCHI : Le service de communication s'engage à le corriger et à vous le renvoyer pour validation. Merci beaucoup.

M. VITTECOQ : On va passer au vote. Juste un mot de synthèse. Le risque était connu de longue date puisque le préclinique nous avait alertés. L'AMM s'en était accommodée parce qu'il y avait des espoirs thérapeutiques nourris par ce médicament et cette famille. La notification spontanée a bien fonctionné et

cela a le mérite d'être souligné parce que lorsqu'on entend les débats sur la pharmacovigilance... La pharmacovigilance française a fait remonter les informations. L'étude KAISER manquait peut-être un peu de puissance, mais a fortement interpellé. La commission d'AMM, il y a deux mois, ne s'est pas prononcée contre l'avis de la pharmacovigilance ; elle s'était prononcée en disant qu'il était essentiel d'attendre les données de la CNAM.

Ces résultats vont nous servir d'école. Sur d'autres situations problématiques, on sera bien à l'aise d'avoir ce type d'information.

On a appris aujourd'hui que le risque était avéré. Le niveau du risque est-il acceptable ou pas ? C'est ce que vous allez dire à travers le vote. Dans le groupe, vous avez fixé 20 %. On apprend que le risque augmente avec l'âge et avec la durée d'exposition. On sait que le traitement du diabète est, de toute façon, un traitement long. On est coincé sur le risque qui augmente avec le temps : attendre plus longtemps permettra une encore plus belle démonstration, mais cela interpelle un peu.

Mon sentiment, en ce qui concerne notamment la partie bénéfice, est que si ce médicament ou cette famille a suscité des espoirs (on connaît des espoirs dans de nombreuses pathologies), aujourd'hui, cette famille « se cherche un peu », parce que l'on n'a pas bien défini les populations cibles. Qu'est-ce qui serait le mieux entre les mono-, les bi- et les trithérapies ?

Je sais bien que chaque médecin essaie de faire ce qu'il peut. En tout cas, incontestablement, pour les patients qui l'on reçu, c'est un antidiabétique, ce n'était pas un hypoglycémiant, c'est un vrai médicament de cette famille. Malheureusement, il expose quand même un niveau de risque qui est celui-là. Aujourd'hui, il faut qu'on se prononce.

M. SOKOLOWSKY : La position de l'AFD (Association Française des Diabétiques) est très claire. Puisque le risque est avéré, nous sommes pour la suspension. Le seul problème que je soumettrai à l'assistance des experts est : la suspension de la pioglitazone sera-t-elle un véritable handicap pour la prise en charge médicamenteuse des patients ? La question annexe étant : y a-t-il des solutions de remplacement ? Il faudra nous rassurer là-dessus.

Evaluateur de l'Afssaps : Je peux tout à fait répondre. Cela est en ligne avec ce que nous avons présenté. Vous l'aviez dans les recommandations du NICE. Nous avons des alternatives, dont les DPP-4. Il appartiendra à chaque thérapeute, en tenant compte de l'insulino-résistance plus ou moins avérée des patients, de choisir telle ou telle molécule. Il y a donc des alternatives. Nous pouvons vous répondre par l'affirmative.

M. VITTECOQ : La question, aujourd'hui, n'est pas la suspension de l'AMM puisqu'il s'agit d'une décision qui appartient à l'Europe. La question qui est posée au regard des études nourries par l'assurance maladie est : êtes-vous pour ou contre la suspension de l'utilisation de la pioglitazone en France ? Vous êtes donc invités à répondre.

M. MARANINCHI : Par bulletin secret ?

M. VITTECOQ : Oui, par bulletin secret. Je pense qu'il est essentiel, sur un pareil vote, de le faire par bulletin secret.

M. MARZIN : J'avais deux questions. La première aux représentants de la CNAM : dans le cas de la rosiglitazone, contrairement à ce que vous avez dit, le préclinique avait prédit un risque que l'on ne retrouve pas. Est-ce que la rosiglitazone présente les mêmes groupes, la même puissance que la pioglitazone ? Avez-vous pu passer à côté ?

M. ALLEMAND : Votre question est importante. Toute l'étude a été conçue pour répondre à la question sur le produit pioglitazone. Il ne faut pas utiliser formellement les autres lignes thérapeutiques. Nous les avons effectivement analysées (notre méthode le permettait), mais on ne peut pas mettre la même force dans les résultats pour les autres classes de produits. Ma réponse est très claire : il faut être très prudent dans l'interprétation des données concernant les autres classes de médicaments par rapport à cette cohorte.

M. MARZIN : Ma deuxième question, qui va un peu avec la première, est qu'aujourd'hui, on a de nombreux patients qui ont pris de la pioglitazone et peut-être que l'on va suspendre l'utilisation. Cependant, ils en ont pris pendant quelques mois, quelques années. Je pense que cela va générer des angoisses. Quelle va être la position de l'AFSSAPS et donc les recommandations ? Ne faut-il pas faire la même chose sur la rosiglitazone, s'il y a des recommandations de l'AFSSAPS, de façon à l'inclure s'il y a lieu de l'inclure en affinant le système ?

M. MARANINCHI : Il faut que nos interventions reposent sur des faits. Aujourd'hui, nous avons des faits. Je vous rappelle qu'on a écrit à tous les médecins traitants, il y a un mois, pour les informer et pour qu'ils

informent leurs patients, voire qu'ils ne renouvellent pas leurs prescriptions, en tout cas, qu'ils n'en fassent pas de nouvelles. On a déjà fait des recommandations sur la prise en charge de leur diabète. Nous n'avons pas de risque avéré du cancer de la vessie ; aujourd'hui, on en a un. Notre devoir sera de nous adresser correctement aux médecins et aux malades. La première recommandation est de l'ordre de la prise en charge de leur diabète, bien évidemment. Les experts nous ont dit qu'il y avait de nombreuses alternatives de prise en charge ; ils n'en seront donc pas privés.

En ce qui concerne le cancer, ce sera notre travail rapide et simple de mobiliser l'INCa et l'Association française d'urologie afin que l'on s'associe à eux pour faire des recommandations dont je ne pourrai pas dire la nature, puisqu'ils doivent se réunir. L'INCa est déjà mobilisé ; vous trouverez aujourd'hui sur son site, ainsi que sur le site de l'AFSSAPS, une revue générale extrêmement objective de l'épidémiologie des cancers de la vessie en France. Quand on parle de dénominateur, le chiffre de 50 cas sur 50 000 cas annuels est terrible. Le problème des stades est un problème important. La survie globale est très bonne dans le cancer de la vessie, sauf dans les cas avancés, ce qui signifie que l'étude de la CNAM qui a traqué les cas avancés est une étude qui a du poids en termes d'intervention.

On se doit donc de publier des recommandations raisonnables. Il ne faut surtout ni créer la panique ni créer du sur-diagnostic. Vous savez qu'en matière de diagnostic précoce ou de dépistage, des sur-diagnostics risquent de déboucher sur des sur-traitements. Nous pouvons faire des recommandations très raisonnables dans les dix jours.

Il est aussi important aussi de le mentionner aux collègues, puisque c'est un risque avéré. La base nationale de pharmacovigilance a donné des informations assez incroyables : les malades, malgré le cancer de la vessie, restaient sous pioglitazone. La première chose serait d'arrêter cela, mais nous ne savons pas encore s'il y aura une suspension. Donc, action collective avec la société savante en question.

M. CARON : Pour la rosiglitazone, je crois qu'il faut être prudent. J'avais dans la mémoire que des hyperplasies et des calculs avaient été signalés en toxicologie avec la rosiglitazone, mais pas de tumeur, en tout cas. Je crois qu'il faut vérifier ces données.

Evaluateur de l'Afssaps : Il n'y avait pas de tumeur avec la rosiglitazone.

M. LIEVRE : Pour éclairer les recommandations éventuelles à donner aux patients qui ont été exposés à la pioglitazone, est-il possible de rechercher le risque chez les patients lors d'utilisation ancienne (utilisation arrêtée au bout d'un an ou deux ans) et de comparer à l'utilisation récente ; chose que l'on fait souvent sur ce genre de base de données ?

M. ALLEMAND : Je rappelle que nous travaillons sur des bases qui sont totalement anonymisées. Cependant, avec l'autorisation de la CNIL, il est possible d'écrire aux personnes qui ont pu être exposées. Cela a été le cas pour un médicament dont on a beaucoup parlé récemment (le Benfluorex). Je rappelle que ce sont des opérations qui sont assez lourdes et qui prennent un certain délai : il faut des autorisations, il faut pouvoir lever l'anonymat. Cela a été possible dans d'autres situations, cela pourra l'être dans le cas présent.

Je ne veux pas m'immiscer dans la conversation, parce qu'effectivement, je suis maintenant un peu en dehors. Je voulais simplement souligner (c'est un avis personnel) qu'une des difficultés avec notre affaire est de ne pas faire d'analogie avec le Médiator. Je pense que l'on n'est pas dans des situations identiques. En termes de pédagogie, face à la politique du médicament, vis-à-vis de l'opinion, il faut certainement montrer que les situations ne sont pas semblables et ne se traitent pas toujours de la même manière. Je pense qu'il faut qu'on apprenne à avoir de la nuance dans la façon dont on gère nos situations. Avec les progrès de la science, on n'est pas toujours dans des situations standards en termes de réactivité.

M. LIEVRE : Je crois que je n'ai pas été clair. Ce n'est pas tout à fait ce que je voulais dire. A l'intérieur même de la fenêtre de temps de l'étude, est-ce qu'on peut comparer des patients qui ont été exposés au début de la période d'étude et des patients qui étaient exposés... Par rapport à la date d'apparition du cancer, il peut y avoir des patients ayant une exposition qui a commencé en 2006, on diagnostique un cancer en 2010, alors qu'ils ne sont plus exposés ou qu'ils sont encore exposés à la fin... Est-ce qu'il est possible, à l'intérieur de l'étude, de faire cette distinction, c'est-à-dire le délai entre l'arrêt de l'exposition et l'apparition du cancer, afin de voir si, finalement, après l'arrêt de l'exposition, il y a une diminution éventuelle du risque ?

M. VITTECOQ : Peut-on passer au dossier suivant, le fluconazole ? Vous pouvez attendre le résultat du vote qui arrivera dans deux minutes. Il faut qu'on gagne du temps parce que l'on n'a pas fini la séance.

Vote : 25 avis pour la suspension, 1 abstention (26 votants pour un quorum à 19)

▪ **Modification d'AMM de médicaments anti-infectieux**

Evaluateur de l'Afssaps : C'est sans commune mesure avec le débat qui vient de se passer. Pour le fluconazole, il s'agit d'un générique par rapport à une utilisation pédiatrique : mettre l'âge de six ans pour ce générique, à l'instar du princeps.

En ce qui concerne Daktarin (miconazole en gel buccal), il s'agit des effets secondaires de l'ordre de la régurgitation, la sécheresse buccale, avec une volonté du laboratoire de mettre les effets des essais cliniques. Le CAPV, qui a analysé la demande du laboratoire, a plutôt pris en compte les données post-commercialisation, donc avec une fréquence inconnue.

En ce qui concerne Flemoxine (amoxicilline), il s'agit d'un *work sharing* pédiatrique, initiative européenne pour harmoniser les messages au plan de la pédiatrie. Ces messages européens ont été adaptés dans la perspective d'une mise à jour d'une recommandation pour l'otite moyenne aiguë en pédiatrie.

M. VITTECOQ : Ce ne sont finalement que des actualisations de RCP qui sont vénielles. Si tout le monde est d'accord, on approuve.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

M. VITTECOQ : Je vais faire un commentaire malgré tout puisque je sens qu'il y a des gens qui partent. Vous savez que vous êtes liés au secret de la confidentialité des débats qui, certes, sont publics puisqu'ils vont apparaître sur le site de l'agence. Cependant, vous pouvez être sensibilisés par des journalistes ; il est donc de mon devoir de vous dire que c'est à l'agence de répondre aux questions et pas à vous-mêmes.

On a besoin du quorum pour les dossiers suivants. Il ne faudrait pas que ce soit la fuite.

Merci à nos collègues de l'assurance maladie.

▪ **Modification d'AMM de médicaments nutrition-hépto-gastro**

Evaluateur de l'Afssaps : Il s'agit d'un dossier tout simple. Il s'agit d'un rajout de l'indication helicobacter pylori pour un générique de Lansoprazole.

Evaluateur de l'Afssaps : Excusez-moi. Pour Lansoprazole, il faudrait que M. MARZIN et M. TILLEMENT sortent de la salle.

Evaluateur de l'Afssaps : Il s'agit donc juste d'un rajout pour un générique de Lansoprazole de l'indication helicobacter pylori qui était brevetée de l'octroi de l'AMM et qui est « tombée » depuis.

M. VITTECOQ : C'est le genre de modification qui, à mon avis, ne relève pas de la commission d'AMM parce que cela pourrait être fait directement dans les procédures. Ceci dit, on l'approuve.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

▪ **Modification d'AMM de médicaments de cardiologie et thrombose**

M. LIEVRE : Il s'agit juste d'une harmonisation. Il n'y a vraiment rien à en dire.

M. VITTECOQ : C'est aussi quelque chose qui pourrait être traité hors de la commission d'AMM.

M. MARININCHI : Dans le futur, oui.

M. VITTECOQ : Osons espérer que les réformes nous permettront de...

Vote : Avis favorable à l'unanimité

▪ **Modification d'AMM de médicaments de diabétologie, urologie et gynécologie**

M. DOUCET : J'avoue que j'ai eu d'autres préoccupations, les jours précédents, que de retravailler cela. Il s'agit de deux groupes internes sur des modifications ponctuelles notamment en ce qui concerne le Gestodène. Nous n'avons pas donné suite puisqu'il s'agit d'un contraceptif et que le laboratoire demandait, sans argument supplémentaire ni article, l'extension ou la précision de l'AMM sur la contraception hormonale orale chez la femme non préménopausée ; ce qui ne rimait pas à grand-chose en ce qui concernait la demande. Je résume, parce que je n'ai pas eu le temps ; je l'ai revu il y a quinze jours.

Pour le Gyno-Daktarin, il s'agissait de quelques modifications, notamment en ce qui concerne quelques précisions d'ordre secondaire sur les effets indésirables. D'autre part, il y avait un problème qui était celui du passage systémique sur lequel il fallait des précisions, parce qu'il y a en fait un passage systémique de l'ordre de 1 % à 2 %, mais sans que cela puisse intervenir sur le plan des interactions médicamenteuses. Je dis cela sous réserve, parce que c'est un petit peu de mémoire par rapport à notre groupe interne. Cela n'allait pas plus loin. Cela n'a pas été fondamental.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

▪ **Modification d'AMM de médicaments de prescription médicale facultative**

M. LIARD : J'ai des propos de la plus haute importance dont vous allez mesurer toute la gravité à l'aune de ce que nous venons de débattre. Il y a quand même des choses importantes que l'on doit traiter avec équité, notamment une position qu'il faut prendre et une réponse définitive que la commission d'AMM doit apporter au laboratoire Hauth. Je vous propose de vous reporter à la page 395 du document qui nous est soumis.

Pour rappel, la Céphaline Hauth avait demandé son passage devant le comptoir (c'est du paracétamol avec de la caféine) ; ce que nous avons, au groupe PMF (Prescription Médicale Facultative), accordé sans grand problème. Cependant, la commission d'AMM avait fait une remarque en disant qu'il y avait un risque de confusion portant sur le nom : Céphaline Hauth risquant une confusion avec céphalosporine.

Le 25 février, puis le 15 avril, nous avons réitéré en commission d'AMM cette remarque en demandant un changement de nom à la firme. Ils répondent sur les arguments qui sont exposés en caractères gras et suffisamment gras pour qu'on les parcoure rapidement, page 495.

Le premier point est que « Céphaline » n'apparaît jamais isolément sur les boîtes, mais toujours suivi du nom de marque « Hauth ».

Le deuxième argument est que le terme « céphalosporine » ne peut en aucun cas figurer sur un étui, puisque c'est une classe et non un nom de médicament. Il n'y a donc, de ce point de vue, aucun risque de confusion.

Le troisième argument est que le produit est un produit de médication officinale et qu'il n'y a pas de risque de confusion avec une classe thérapeutique qui est, par définition, prescrite. Ils ne se trouvent pas aux mêmes endroits ni pour les mêmes raisons.

A titre subsidiaire, mais c'est tout de même important, la Céphaline Hauth est commercialisée depuis 1922 et il n'y a eu à ce jour aucun élément signalé.

C'est sans doute un petit peu futile, mais il faut apporter une réponse à cette firme. On avait dit qu'il y avait un risque de confusion. Notre groupe n'avait pas fait cette remarque précédemment. Je dois avouer que je suis assez séduit par les arguments qui sont apportés.

Cela n'a pas été réexaminé par le groupe puisque la commission d'AMM s'était prononcée contre cela. Je vous soumetts donc ces réponses de la firme. Quelle décision prenons-nous ce jour ? Maintenons-nous notre demande de changement de nom pour Céphaline Hauth, commercialisé depuis 1922 ? Dit-on qu'après tout, il y a vraiment peu de risque de confusion et on lui laisse son nom ?

M. VITTECOQ : En tant que spécialiste des maladies infectieuses, j'avais mené cette bataille. Cependant, je reconnais que les arguments qui sont apportés là... Si le guichet « erreurs médicamenteuses » n'a rien vu, on peut effectivement en rester là. De toute façon, il va passer dans le crible des produits fort anciens. Sur le nom, à mon avis, je crois que « ça va ». Je pense que les arguments sont suffisants.

M. LIARD : Nous entérinons. Nous leur laissons donc leur nom de « Céphaline Hauth ».

M. LIARD : Je vais passer rapidement sur les autres éléments.

L'Euphonyl maux de gorge comprimés à sucer. Il s'agit d'une demande d'AMM sur un usage médical bien établi. On a prononcé une mesure d'instruction parce que, conformément au nouvel arrêté du 24 septembre 2010, il faut des essais in vitro sur les produits désinfectants ; ces essais n'étaient pas fournis. On a donc prononcé une mesure d'instruction avec une deuxième demande : ce sont des comprimés qui revendiquent une muco-adhésion ; cela nous paraissait antinomique avec le fait que ce soit des comprimés à sucer. On leur a demandé des précisions sur ces éléments. On vous propose d'accepter la mesure d'instruction.

Le troisième dossier, assez important, concerne l'Hibiscrub à 4 %. L'Hibiscrub à 4 % est déjà commercialisé dans tous les pays de l'Union européenne. Certains pays de l'Union (Belgique, Royaume-Uni, Irlande, Pays-Bas, Suède, Espagne et Malte) ont accepté la mention de lavage antiseptique préopératoire. La firme demande donc que cette mention soit également ajoutée en France. Elle fournit, pour cela, un dossier qui s'appuie sur un certain nombre d'études contrôlées ou ouvertes qui sont assez hétérogènes.

Sur le plan de l'efficacité, il y a six études contrôlées versus comparateur actif, deux études en ouvert et une méta-analyse des six études contrôlées. La méta-analyse des six études contrôlées ne permet pas de mettre en évidence une différence en faveur de l'Hibiscrub à 4 % sur le critère « infection post-opératoire ». Surtout, sur les études communiquées, peu de détails sont donnés sur la méthode employée (douche, bain ou plusieurs lavages antiseptiques). Quand les précisions sont données, elles le sont incomplètement. Quand le critère d'évaluation des essais thérapeutiques était celui d'un prélèvement d'agents infectieux en préopératoire, il n'y avait pas eu de neutralisation préalable de l'antiseptique ; ce qui entache la validité des résultats donnés d'un certain doute.

Nous en avons beaucoup débattu dans notre groupe. L'ensemble des études qui nous sont proposées n'a pas emporté la conviction, soit parce qu'elles n'étaient pas méthodologiquement de qualité suffisante, soit parce qu'elles n'apportaient pas de précisions suffisamment claires sur la méthode de lavage employée. Pour cela, nous vous proposons un avis défavorable à l'ajout de cette mention, d'autant plus qu'il existe des alternatives thérapeutiques assez largement employées dans les désinfections préopératoires.

M. VITTECOQ : Je pense qu'on ne peut que suivre votre groupe. Ceci étant, si le laboratoire argumente dans les réponses, il faut que cela soit vu dans le groupe « anti-infectieux » où des microbiologistes aideront à l'analyse du dossier. Sur le fond, on suit votre décision.

M. LIARD : Nous avons des experts infectiologues qui ont fait un rapport discuté au sein du groupe. Cela dit, je suis tout à fait d'accord. De toute façon, cela illustre de nouveau la nécessité d'une clarification sur les missions du groupe PMF, puisqu'on examine tous les produits qui ne sont pas listés et qu'il serait bon de clarifier, car, à l'évidence, il ne s'agit pas d'un produit d'automédication. C'est un des sujets en cours de discussion.

M. VITTECOQ : Cela nous éviterait les prises de bec que l'on a de temps en temps entre le groupe PMF et les autres groupes de travail.

M. LIARD : C'est donc à peu près tout. Les deux autres dossiers sont peu importants. Magnésium vitamine B6, c'est une demande de libre accès. C'est un avis favorable. On avait Miclast crème pour les dermites séborrhéiques avec des modifications du 4.6, 5.3 ; nous vous proposons aussi un avis favorable.

▪ **Modification d'AMM de médicaments d'ophtalmologie**

Evaluateur de l'Afssaps : Il s'agit de deux produits en ophtalmologie pour lesquels l'évaluateur m'a laissé ses relevés d'avis.

Maxidrol est une pommade ophtalmique à base de néomycine, dexaméthasone, sulfates, polymyxine. Il s'agit de modifications de l'information, suite à un renouvellement quinquennal, qui portaient sur les rubriques 4.8 « effets indésirables surdosage » et 5.1 « cinétique ». Cette pommade est utilisée pour le traitement local anti-inflammatoire, antibactérien. Les modifications demandées ont été avalisées, en particulier au niveau de la rubrique 4.4 « en cas de traitement concomitant avec un autre collyre, attendre 15 minutes ». Ce sont donc des modifications pratiques. Les effets indésirables ont été revus au niveau du groupe en collaboration avec la pharmacovigilance.

Par contre, la firme revendiquait des données pharmacocinétiques qui ont été considérées comme insuffisantes, la firme ne faisant référence qu'à une monographie anglaise. De ce fait, le libellé proposé qui se voulait très complet sur la pénétration, entre autres, ne repose pas sur beaucoup de données récentes. Tel que c'est proposé, nous avons conclu que le libellé devait être adapté à la voie d'administration « pommade ophtalmique » et non à une monographie autre de dexaméthasone.

Le deuxième dossier concerne le Voltarène 0,1 % collyre en récipient unidose, pour lequel il est demandé une modification des rubriques 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, donc une actualisation et, bien sûr, la notice. Sauf commentaire de votre part, ce n'est pas un dossier ayant suscité des remarques particulières, le diclofénac étant un principe actif connu. C'est donc une harmonisation avec ce que l'on connaît en particulier sur la sécurité d'emploi de cette molécule.

M. VITTECOQ : S'il n'y a pas de commentaire, on va dire que c'est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

- **Modification d'AMM de médicaments utilisés en homéopathie**

M. DEMOLIS : Juste un produit qui est le sédatif PC de Boiron, pour lequel le groupe a proposé un avis favorable pour la posologie proposée, c'est-à-dire deux comprimés à sucer trois fois par jour, à condition de mentionner que pour les enfants de moins de six ans, il faudrait faire dissoudre le comprimé dans de l'eau avant la prise, en raison d'un risque de fausse route.

Par contre, l'avis est défavorable pour un boîtage permettant des cures de trois semaines. Il est donc proposé de se limiter à sept jours pour inciter à consulter un médecin ou un professionnel de santé en cas d'absence d'amélioration. Evidemment, le boîtage de 120 comprimés demandé ne pourrait pas passer devant le comptoir, puisqu'il ne serait pas adapté en traitement de courte durée de sept jours.

- **Autorisation de mise sur le marché médicaments génériques**

Mme GAYOT : Il s'agit simplement de deux rejets. Pour le Valsartan hydrochlorothiazide, il s'agit d'un problème d'étude de bioéquivalence et une différence entre homme et femme. Déjà, au niveau des résultats de la femme, ils sont différents. Pour la Clindamycine, il s'agit d'un problème de matière première avec un principe actif ; l'étude de bioéquivalence n'a pas été faite avec le bon principe actif.

- **Modification pharmaceutique**

M. PRUGNAUD : Il s'agit de deux groupes concernant les vaccins. Un groupe du 26 avril : le 415, ce sont des variations qui n'appellent pas de commentaire particulier puisque ce sont des variations qui concernent des modifications des spécifications du conditionnement primaire de ces vaccins ; des avis favorables ont été donnés. L'autre groupe concerne le 410 du 16 novembre : le remplacement d'un système de membrane de filtration pour ce vaccin qui a été accepté ; c'est donc un avis favorable.

M. VITTECOQ : On va dire que le groupe pharmaceutique est entériné.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

M. VITTECOQ : Je crois que nous avons épuisé l'ordre du jour. Je vous remercie beaucoup de votre patience et de ces moments intenses pour la santé publique.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-président :

Mme Véronique ANDRIEU
M. Jean-François BERGMANN

MEMBRE TITULAIRE	MEMBRE SUPPLEANT
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M. Serge BAKCHINE	
M. Jean-François BERGMANN	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Bertrand DIQUET	M. Bernard ROUVEIX
M. Jean DOUCET	
	M. Claude MOULIS
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. Christian JACQUOT	
M. François LIARD	
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	M. Michel GUERBET
M. Charles MASSON	
M. Jean OUSTRIN	M. Jean-Noël TALBOT
M. Jean-Louis PRUGNAUD	
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	
M. Jean-François SCHVED	M. Benoît POLACK
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

M. Jean-Paul TILLEMENT

M. Joël GUILLEMAIN

Membres de droit

Le Directeur général : Monsieur Dominique MARANINCHI

Le Directeur adjoint : Monsieur François HEBERT

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT:

Isabelle ANGLADE

Invitées : représentants de l'HAS

Participants de l'Afssaps

Monsieur Philippe LECHAT

Monsieur Eric ABADIE

Monsieur Pierre DEMOLIS

Dossier : IPILIMUMAB 5 mg/ml, solution pour perfusion dans le traitement du mélanome métastatique

La représentante de la Ligue nationale contre le cancer
Monsieur Carle PAUL (expert membre du GT toxico-pharmaco-clinique des médicaments utilisés en dermatologie)

Dossier : REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE DES MEDICAMENTS A BASE DE PIOGLITAZONE

Le représentant de l'AFD (Association française des diabétiques)
Le représentant de l'Alliance maladies rares

CNAMTS :

Monsieur Hubert ALLEMAND
Monsieur Philippe RICORDEAU
Monsieur Alain WEILL