

Commission d'autorisation de mise sur le marché

Jeudi 7 avril 2011

Ordre du jour

I.	Approbation du procès-verbal de la commission n°496 du 24 mars 2011	4
II.	Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base trimétazidine	5
III.	Détermination des mesures à prendre à l'égard des médicaments à base 16 de pioglitazone, suite à l'avis de la Commission nationale de pharmacovigilance du 29 mars 2011	16
IV.	Demande d'ATU de cohorte pour le vemurafenib 240 mg	28
V.	Dossiers étudiés par le groupe de travail Condition de prescription et de délivrance n°72 du 14-03-11	36
VI.	Dossiers étudiés par le groupe de travail GEI Cardio-Thrombose n°48 du 24/03/11	44
VII.	Dossier étudié par le groupe de travail MeDSIT n°25 du 4/11/10	45

Participants

PRESIDENT : M. Daniel VITTECOQ

VICE-PRESIDENT : M. Jean-François BERGMANN

TITULAIRES	SUPPLEANTS
M Serge BAKCHINE (conférence téléphonique)	M. Jean BERNADOU
M. Jérôme BARRE	
M. Marc-André BIGARD	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Michel DETILLEUX.	
M. Bertrand DIQUET	
M. Jean DOUCET	
Mme Anne GAYOT	
M. Christian JACQUOT	
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	M. Michel GUERBET
M. Charles MASSON	
M. Jean OUSTRIN	
M. Jean-Louis PRUGNAUD	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	M. Thierry TRENQUE
M. Jean-Michel WARNET	

REPRESENTANTS DES ACADEMIES :

M. Jean Paul GIROUD

M. Jean-Roger CLAUDE

M. Joël GUILLEMAIN

PRESIDENTS DE COMMISSIONS :

Commission Nationale de la Pharmacovigilance représentée par M. Jacques CARON

MEMBRES DE DROIT :

Directeur général de L'AFSSAPS : M. Dominique MARANINCHI

Adjoint du directeur général de l'AFSSAPS : François HEBERT

AFSSAPS :

M. Eric ABADIE

M. Pierre DEMOLIS

M. Philippe LECHAT

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE OU SON REPRESENTANT :

Isabelle ANGLADE

INVITES :

Représentant de la Haute Autorité de Santé (HAS)

❖ DOSSIER : REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE DES MEDICAMENTS A BASE DE TRIMÉTAZIDINE

Mme FRANCOIS (Expert auprès de la Commission d'autorisation de mise sur le marché - médecin ORL)

Mme MOACHON (Expert auprès de la Commission d'autorisation de mise sur le marché - CRPV Paris Cochin St Vincent de Paul)

❖ DOSSIER : MEDICAMENTS À BASE DE PIOGLITAZONE

Mme HILLAIRE (Expert auprès de la Commission nationale de pharmacovigilance)

❖ DOSSIER : ATU DE COHORTE vemurafenib 240 mg, comprimé pelliculé

M. BEDANE (président du groupe de travail toxico-pharmaco-clinique des médicaments utilisés en dermatologie)

Mme NOWAK (INCA)

Représentante de la Ligue nationale contre le cancer

❖ DOSSIER : GILENYA 0,5 mg, gélule (Novartis Europharm Ltd)

Représentant de la Ligue Française contre la Sclérose En Plaques (LFSEP)

La séance est ouverte à 9 heures.

Monsieur MARANINCHI

Nous avons voulu donner un caractère plus solennel aux commissions d'autorisation de mise sur le marché, dont la transparence des travaux a été injustement contestée. Nous démontrerons la réalité de notre travail et sa transparence avant la conclusion des Assises du médicament qui, je n'en doute pas, renforcerons notre rôle et notre vocation.

Permettez-moi un mot pour les personnels de l'Agence et, notamment, les évaluateurs internes, qui apportent une aide et des conseils aux groupes de travail. Le rôle des groupes d'experts externes est fondamental, mais la synthèse des réponses qu'ils apportent aux questions qui leur sont posées est réalisée par le personnel de l'Agence. Il faut rappeler que toutes nos décisions sont le fruit de ce difficile travail.

Les séances publiques de la commission d'autorisation de mise sur le marché, qui se tiennent toutes les deux semaines, sont l'occasion de montrer la réalité du travail de l'Agence et l'utilité des décisions qui sont prises. Dans un but de transparence, l'ordre du jour de la présente séance est public. En outre, afin de prévenir les conflits d'intérêt — notamment avec l'industrie pharmaceutique —, la liste des intérêts déclarés par les membres de la Commission et par les experts participant à notre réunion vous est remise. Les membres de la Commission et les experts pourront être appelés à quitter la salle selon le sujet traité et le degré de risque de conflit d'intérêt.

Le procès-verbal exhaustif des séances de la Commission est désormais publié sur le site internet de l'AFSSAPS. De plus, aujourd'hui, pour la première fois, une séance de la Commission sera filmée. Chaque participant sera invité à donner son autorisation pour être filmé — le visage de ceux qui le souhaitent sera flouté. Notez que seules des parties de l'enregistrement vidéo seront mises en lignes ; elles illustreront, sans censure, des débats portant sur des sujets d'intérêt général.

Enfin, nous avons invité des membres d'associations de patients à participer à deux de nos débats, respectivement consacrés à une autorisation temporaire d'utilisation et à un médicament contre la sclérose en plaques.

Monsieur VITTECOQ

Dans chacune de mes communications, j'ai associé les experts externes aux évaluateurs internes. Le couple qu'ils forment est indissociable. Les évaluateurs internes n'ont pas la consolation que peut représenter, pour les experts externes, la vie hospitalière. Leur travail mérite notre reconnaissance.

I. Approbation du procès-verbal de la commission n°496 du 24 mars 2011

Monsieur VITTECOQ

En l'absence de remarques, nous considérons ce procès-verbal approuvé.

II. Réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base trimétazidine

Évaluateur de l'Afssaps

Les personnes susceptibles de se trouver en situation de conflit d'intérêt pour ce dossier, MM. Biour, Claude, Detilleux, Jacquot, Montagne, Tillement et Marzin, sont absents ou ont quitté la salle.

Évaluateur de l'Afssaps

Nous vous présentons aujourd'hui la réévaluation, qui a nécessité plusieurs mois, du rapport du bénéfice au risque de la trimétazidine dans ses trois indications — en ORL, en ophtalmologie et en cardiologie. Plusieurs unités de l'AFSSAPS — cellule de méthodologie, cellule d'épidémiologie, la pharmacovigilance, département de l'efficacité — ont participé à ce travail.

Le Docteur Moachon, membre du centre régional de pharmacovigilance de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul, vous présentera les données relatives aux risques. M. Caron, président de la Commission nationale de la pharmacovigilance, vous communiquera son avis sur les risques. M. Lièvre, président du groupe de cardiologie, M. Thery, membre de ce même groupe et l'un des rapporteurs du dossier, et Mme François, médecin ORL, participeront au débat.

La molécule de trimétazidine a fait l'objet, dès 1978, d'une autorisation de mise sur le marché sous forme de comprimé à libération immédiate de 20 mg. Une solution buvable de la même molécule puis un comprimé à libération modifiée de 35 mg ont par la suite fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. La commercialisation du comprimé à libération modifiée n'a été autorisée, en 2001, que sous réserve de la réalisation d'études complémentaires. En 2005, une première enquête nationale de pharmacovigilance, consacrée à des syndromes parkinsoniens, a été menée. En 2008 et en 2009, l'étude demandée en 2001 pour démontrer l'efficacité de la molécule sous le nouveau dosage de 35 mg et dans ses trois indications a été fournie par la firme, qui, à cette occasion, n'a formulé aucune demande de modification du résumé des caractéristiques du produit. Cette étude, intitulée VASCO, a été analysée par le groupe de cardiologie. L'enquête de pharmacovigilance s'est poursuivie et, au début de l'année 2010, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la molécule a été décidée pour ses trois indications.

Les indications de la trimétazidine sont, en ophtalmologie, le traitement des troubles oculaires et de la diminution de l'acuité visuelle, en ORL, le traitement des vertiges et des acouphènes, et, en cardiologie, le traitement prophylactique de l'angor. Les propriétés pharmacologiques revendiquées pour la trimétazidine, dont le mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé, sont principalement issues de modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo*. L'effet hémodynamique de la trimétazidine est nul. En revanche, cette molécule semble avoir une action métabolique, qui reste toutefois à confirmer. Elle a également une action anti-ischémique ; elle entraîne une amélioration du rendement du muscle cardiaque et une augmentation de l'utilisation myocardique du glucose. Ces effets n'ont toutefois été prouvés que pour des modèles animaux.

a. Données d'efficacité en ophtalmologie

Un avis a été rendu en novembre 2010 sur les données d'efficacité en ophtalmologie. Dans cette spécialité, la trimétazidine a reçu une autorisation de mise sur le marché en 1978 pour l'indication du traitement de l'atteinte vasculaire chorioretinienne. La commission d'autorisation de mise sur le marché a ensuite décidé de conformer l'indication à celle des autres spécialités à même visée thérapeutiques.

Les experts ont conclu que le dossier n'avait pas évolué au cours des vingt-cinq dernières années. Peu de données nouvelles sont ont été rendues disponibles depuis que le dossier d'autorisation de mise sur le marché a été déposé. Nous disposons de trois études de pharmacodynamie versus comparateur actif, de trois études non comparatives — qui concernent le dosage à 20 mg — et de trois études en double insu contrôlé versus placebo. En outre, certaines études ne consistaient qu'en des publications, et n'étaient pas des rapports d'étude, ce qui a gêné l'analyse des données.

Il apparaît que les études dont nous avons eu connaissance sont entachées d'insuffisances méthodologiques. On note ainsi l'absence de critères cliniques d'évaluation clairement définis. Ainsi, une étude portant sur les effets de la trimétazidine administrée par voie intraveineuse nous a été fournie, mais cette voie n'est pas utilisée. On note également l'absence de comparaisons entre groupes, et le défaut d'adaptation des analyses statistiques, compte tenu de la multiplicité des analyses en sous-groupe proposées. Enfin, on note que les critères ne sont pas hiérarchisés. Les études versus placebo présentent néanmoins un intérêt. La dose utilisée était celle recommandée par l'autorisation de mise sur le marché — 60 mg par jour pour la dose à libération immédiate et 70 mg pour la dose à libération prolongée. On note toutefois que les rapports d'étude ne sont pas fournis, que les effectifs sur lesquels ont porté les études sont faibles et que les sujets étudiés souffraient de pathologies hétérogènes. Ces études souffrent également de faiblesses méthodologiques. Le niveau de preuve est donc insuffisant.

Considérant que l'efficacité de la trimétazidine n'était pas prouvée, le groupe de Pneumologie, d'ORL et d'Ophtalmologie a émis un avis défavorable au maintien de l'indication en ophtalmologie. Ce groupe indique :

« Les études ophtalmologiques ne permettent pas d'établir la démonstration d'un bénéfice clinique de la trimétazidine dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité oculaire et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire. Huit des neuf études ne correspondent pas aux exigences et aux critères de jugement d'efficacité établis dans ces pathologies, ni à la méthodologie actuellement requise pour démontrer une efficacité (études non comparatives, défauts méthodologiques majeurs, protocoles non fournis malgré les relances auprès de la firme) »

Ce groupe note certes l'existence d'une étude récente versus placebo concernant la dégénérescence maculaire liée à l'âge, mais cette indication n'est pas en tant que telle reconnue dans l'autorisation de mise sur le marché et l'efficacité de la trimétazidine par rapport au placebo n'est pas démontrée pour cette pathologie.

b. Données d'efficacité en ORL

Nous disposons de trois études contrôlées versus un comparateur actif, la bêtahistine, pour le dosage de 20 mg, et de cinq études versus placebo contrôlées en double insu, dont deux portent sur le dosage de 20 mg et trois sur celui de 35 mg. En outre, l'étude la plus récente a porté sur l'effet de la trimétazidine sur la presbyacousie, indication qui ne figure pas dans l'autorisation de mise sur le marché. On note, à nouveau, l'absence de protocole d'étude, malgré des demandes réitérées auprès de la firme. Les études n'ont donc pu être évaluées de façon approfondie.

Pour l'indication du traitement des acouphènes, nous disposons de deux études — portant sur le dosage à 20 mg. Elles souffrent d'insuffisances méthodologiques. Un des protocoles n'a été communiqué aux experts, l'analyse en ITT fait défaut, les données manquantes n'ont pas été prises en compte, les critères primaires n'ont pas été définis et les comparaisons multiples n'ont pas été prises en compte.

Pour l'indication du traitement des vertiges, nous disposons en plus de trois études versus le comparateur bêtahistine. Ces études ne sont pourtant pas définies comme des études de non

infériorité de la trimétazidine par rapport à ce comparateur. En outre, nous ne disposons pas de tous les protocoles.

L'étude relative à la presbyacousie a été transmise à l'Agence car la firme est tenue, lors d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque, de communiquer à l'Agence l'ensemble des données d'efficacité disponibles. Cette étude n'a montré aucune différence pour le critère primaire.

Le groupe de Pneumologie, d'Ophtalmologie et d'ORL a émis un avis défavorable au maintien de l'indication de la trimétazidine en ORL, concluant que « *les études cliniques ORL ne permettent pas d'établir la démonstration d'un bénéfice clinique de la trimétazidine dans l'indication du traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes* ». Il note des défauts méthodologiques majeurs, et considère que « *sept des huit études ne correspondent plus aux exigences et critères de jugement d'efficacité établis dans ces pathologies, ni à la méthodologie actuellement requise pour démontrer une efficacité* ». En outre, compte tenu que la trimétazidine est prescrite, en ORL, à des patients âgés, à la dose maximale et pour une période longue, ses effets indésirables ne sont pas négligeables.

c. Données d'efficacité en cardiologie

En cardiologie, la trimétazidine est indiquée dans le traitement de l'angine de poitrine. Nous disposons, pour cette indication, de données précliniques — données de sécurité d'emploi, données de prescription —, d'un protocole d'étude cinétique en fonction de l'âge et de la fonction rénale, et de données cliniques résultant de méta-analyses et de l'étude VASCO demandée par la Commission voici quelques années.

Pour l'indication du traitement de l'angine de poitrine, le dossier comportait— donc pour le dosage de 20 mg — les résultats de 23 études. Ces études sont, pour la plupart, anciennes ; leur durée, de huit semaines au maximum, est inférieure à la durée recommandée dans le *guideline* européen pour l'angine de poitrine. Les effectifs sur lesquels elles ont porté sont faibles. Leur méthodologie, variable, n'est pas conforme aux recommandations européennes. Elles ne comportent pas toujours d'analyse en ITT et certaines ne prennent pas en compte la multiplicité des analyses. Les critères primaires ne sont pas définis *a priori*. Bien que ces études souffrent des mêmes insuffisances que celles qui concernent les deux autres indications, on note une cohérence de leurs résultats sur les paramètres mesurés en faveur de la trimétazidine contre le placebo.

En vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du dosage à 35 mg, délivrée en 2000, une étude, dite étude Sellier, a été déposée à l'Agence. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, en double insu et d'une durée de huit semaines. Le fait que sa durée soit limitée, que l'analyse principale n'ait pas été conduite en ITT et que les critères primaires ne soient pas adéquats — le critère primaire requis est la durée totale de l'épreuve d'effort — a conduit la Commission à demandé une étude clinique pour l'indication de la trimétazidine dans le traitement de l'angor avec le dosage de 35 mg. Cette étude clinique, intitulée VASCO, a été déposée en 2008. Elle visait à démontrer l'efficacité de la trimétazidine au dosage de 35 mg et en association avec un bêtabloquant (50 mg d'aténolol) chez des patients coronariens stables. Il s'agissait d'une étude randomisée, en double insu, et d'une durée de douze semaines. Trois groupes de traitement ont été définis. Au premier ont été administrés 70 mg de trimétazidine, qui est le dosage requis par l'autorisation de mise sur le marché, au deuxième, 140 mg de trimétazidine, et, au troisième, un placebo. L'effectif, de 1 900 patients, était suffisant et les critères étaient bien définis ; en outre, la méthodologie était satisfaisante. Le critère principal de l'étude, la durée totale de l'épreuve d'effort après douze semaines de traitement, est cohérent avec le *guideline* européen. Cette étude est donc, de l'avis des méthodologistes, d'excellente qualité.

Ses résultats, en revanche, sont décevants. Les résultats obtenus pour le critère principal ne sont pas significatifs, l'allongement de la durée totale de l'épreuve d'effort n'étant que de 17,2 secondes pour le dosage à 70 mg. De plus, les résultats obtenus pour le critère secondaire du délai d'apparition du sous-décalage du segment ST ne sont pas significatifs, et les résultats pour le critère secondaire de l'apparition de la douleur angineuse ne sont significatifs que pour le dosage de 140 mg. Pour le dosage de 70 mg, l'efficacité n'est donc pas démontrée. L'étude comportait une analyse des résultats du sous-groupe des patients symptomatiques et des patients symptomatiques pour lesquels la CRP — un marqueur de l'inflammation — était élevée ; cette analyse n'a pas été jugée recevable, étant organisée *a posteriori*.

Trois méta-analyses ont été fournies depuis 2008. Elles ont été actualisées avec les données de l'étude VASCO. La plus importante, conduite en 2010, portaient sur 218 études, et donc sur un nombre important de patients. Cette méta-analyse a comparé la trimétazidine aux principaux anti-angineux proposés en deuxième intention — dihydropyridine, dérivés nitrés, nicorandil, etc. La trimétazidine paraît supérieure au placebo et comparable à ces anti-angineux. Néanmoins, cette méta-analyse a été critiquée parce que les comparateurs d'efficacité sont modestes — ils ne comprennent pas les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques, principaux traitements de l'angor — , parce que la qualité des études n'était pas toujours connue, parce que la validation externe de l'estimation de la différence était douteuse, parce que la méthodologie de standardisation des effets n'était pas sûre et parce que les rapports d'étude n'étaient pas toujours disponibles. Les données de la méta-analyse ne permettent donc pas d'attribuer à la trimétazidine une efficacité versus placebo ou versus les autres anti-angineux d'une manière méthodologiquement satisfaisante.

Le groupe de cardiologie a considéré que l'étude VASCO primait sur les autres, en raison de sa qualité. Il juge que l'efficacité de la trimétazidine dans le traitement de l'angine de poitrine est trop modeste, voire non démontrée, pour le plus fort dosage — 140 mg par jour — et que les effets secondaires, notamment, chez les patients âgés, les effets neurologiques, ne sont pas négligeables. Il a émis le souhait qu'une réflexion soit menée sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des autres traitements de l'angor, à l'exclusion des bêtabloquants.

Monsieur VITTECOQ

La qualité méthodologique des études étant souvent discutable, des demandes d'inspection ont-elles été formulées ?

Evaluateur de l'Afssaps

Non, puisqu'il s'agissait le plus souvent d'études très anciennes. La seule étude récente est l'étude VASCO, mais celle-ci présente une grande qualité méthodologique.

Madame MOACHON

La trimétazidine est un dérivé de la benzylpipérazine, ce qui peut rendre compte de certains de ses effets indésirables. Les seuls effets indésirables du Vastarel 35 mg administré deux fois par jour ou 35 mg deux fois par jour qui étaient mentionnés avant 2005 étaient des troubles gastro-intestinaux. En novembre 2005, le CRPV de Toulouse a examiné la survenue de symptômes parkinsoniens — réversibles à l'arrêt du traitement. Peu d'observations avaient été faites, mais un article publié par un clinicien espagnol qui connaît bien ce domaine avait attiré l'attention. En 2008, une enquête a été menée suite à des cas de thrombopénie constatés. A la demande du comité technique de pharmacovigilance, cette enquête a été étendue à tous les effets indésirables de la trimétazidine, à

l'exception des symptômes parkinsoniens, qui avaient été évalués précédemment. Suite à cette enquête, la rubrique des effets indésirables a été modifiée. De nouvelles mises en garde ont été ajoutées, et la trimétazidine a été inscrite sur la liste II des substances vénéneuses. Enfin, suite à la réévaluation, sous l'angle de la pharmacovigilance, de l'étude Emeriau portant sur des sujets très âgés, il a été demandé au laboratoire produisant le Vastarel de proposer une étude de pharmacocinétique, afin de déterminer la meilleure posologie pour les sujets âgés souffrant d'une insuffisance rénale. Il faut encore noter la réévaluation du rapport bénéfice/risque dans les trois indications et l'actualisation, au début de l'année 2011, des effets indésirables.

L'étude Emeriau avait pour objectif initial d'évaluer la tolérance primaire et l'interprétation des effets indésirables graves en fonction d'une pharmacocinétique de population. Elle a porté sur des patients âgés et très âgés et a été menée en double insu. Le dosage retenu était de 70 mg par jour en deux prises, et la durée de traitement fut de douze mois. Il apparaît que le nombre de chutes est plus élevé dans le groupe de patients auxquels a été administrée la trimétazidine et que le nombre d'effets indésirables graves est plus important lorsque l'aire sous la courbe des concentrations est de trois fois supérieure à une aire sous la courbe de référence. L'étude a montré des concentrations importantes de trimétazidine chez certains sujets très âgés, ce qui soulève une interrogation quant à l'innocuité de ce médicament chez ces patients. Le pic de concentration plasmatique de trimétazidine, qui est inférieur à 100 ng/ml chez les sujets jeunes et sains qui ont reçu 20 mg de trimétazidine, peut être de plusieurs fois plus élevé chez les sujets âgés et/ou insuffisants rénaux. Pour répondre à l'interrogation sur la dose à prescrire aux sujets âgés, la Commission nationale de pharmacovigilance a demandé au laboratoire Servier d'élaborer une nouvelle étude pharmacocinétique. La proposition faite au 2^{ème} semestre 2010 ne répond pas aux préoccupations de pharmacovigilance, notamment parce qu'elle n'inclut pas de groupes de sujets âgés d'au moins soixante-quinze ans.

L'enquête de Pharmacovigilance réalisée au cours de ces trois dernières années a conduit à retenir plus de cinq cents effets indésirables de la trimétazidine. Les sujets d'au moins soixante-quinze ans ne représentent que 14 % des effets non graves, mais 25 % des effets graves. Parmi les effets indésirables retenus, il faut citer, parce qu'ils sont graves ou nouveaux :

- l'hypotension artérielle, les vertiges, les malaises et les chutes, qui affectent principalement les sujets âgés ;
- un potentiel immuno-allergique, avec de nombreux effets cutanés et, possiblement, des effets hématologiques,
- des effets neurologiques où prédominent les symptômes parkinsoniens et troubles moteurs apparentés.

Concernant ces derniers, très peu de cas avaient été recensés avant 2005 dans la base de pharmacovigilance et par les firmes pharmaceutiques ; en janvier 2011, quatre-vingt-un cas étaient répertoriés, et dix cas ont été enregistrés depuis. Au cours des trois dernières années, les syndromes parkinsoniens ont affecté 45 patients, en majorité des femmes (à l'image des symptômes parkinsoniens induits par d'autres substances que la trimétazidine). Il faut souligner que, dans la majorité des cas, la trimétazidine est la seule cause retenue pour ces symptômes. Le sujet le plus jeune chez lequel les symptômes ont été constatés était âgé de cinquante-huit ans. L'aggravation, du fait de la prise de trimétazidine, d'une maladie de Parkinson préexistante, n'a été observée qu'une fois. Il semble donc que la trimétazidine induise ou révèle des troubles parkinsoniens. Dans dix cas, des complications de chute et d'hypotension artérielle ont été notées. La plupart des cas sont régressifs à l'arrêt du traitement. Le délai médian de survenue des symptômes est de 400 jours. Cependant, ceux-ci ne sont apparus chez certains sujets qu'après plusieurs années de traitement. Le

délai médian qui sépare l'individualisation des symptômes parkinsoniens du moment où l'on envisage l'arrêt du traitement est de 45 jours, mais il peut être bien plus long pour certains patients.

Les principales préoccupations sont donc les chutes et les effets immuno-allergiques, mais surtout la morbidité induite par les symptômes parkinsoniens. Le long délai de survenue de ces symptômes —de plusieurs semaines à plusieurs années—, l'installation progressive de ces derniers, leur survenue chez des sujets âgés, font qu'il est difficile d'évoquer le rôle de la trimétazidine. Au cours des trois dernières années, 45 cas ont été individualisés. Si l'on considère que seuls 5 % des cas sont notifiés, on peut extrapoler 900 cas des 45 cas constatés au cours des trois dernières années.

En conclusion, sauf si un bénéfice est démontré pour ce médicament, le profil de sécurité de la trimétazidine ne paraît pas acceptable, car il est source d'une morbidité préoccupante, d'autant qu'une sous-notification, plus importante que d'habitude est attendue.

Monsieur CARON

La trimétazidine est en majorité prescrite aux patients âgés et induit des effets indésirables de deux types, générateurs de chutes pour les uns et de syndromes parkinsoniens, dont le diagnostic est tardif, pour les autres. Le profil pharmacocinétique est incertain chez le sujet âgé, et l'étude proposée par le Laboratoire ne répond pas à nos attentes. Les études dont nous disposons montrent que l'efficacité de la trimétazidine est très modeste. La conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance, que Mme Moachon vous a présentée, a été adoptée à l'unanimité

Evaluateur de l'Afssaps

Chaque groupe de travail a examiné les bénéfices au regard des risques, puisque chacun d'entre eux disposait de la conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance. Nous vous demandons donc de vous prononcer non seulement sur l'insuffisance des données de bénéfice, mais également sur le rapport bénéfice/risque dans chacune des indications de la trimétazidine

Monsieur VITTECOQ

Il semble que, d'une part, les études qui ont démontré un bénéfice ont été conduites selon une méthodologie contestable, et que, d'autre part, les études menées selon une méthodologie satisfaisante n'ont démontré aucun bénéfice.

Evaluateur de l'Afssaps

Il serait judicieux que le docteur François nous livre son avis d'otorhino-laryngologue.

Madame FRANCOIS

Initialement, les trois indications de la trimétazidine en ORL étaient le ralentissement des effets de l'âge sur l'audition, la diminution des acouphènes et la diminution des vertiges chroniques. L'étude d'efficacité la plus importante a été réalisée par Michel Wayoff. Sa publication, en 1984, fit grand bruit, car elle avait été menée sur un grand nombre de patients et qu'elle portait sur des symptômes alors mal évalués, la presby-acousie, les acouphènes et les vertiges. Ces trois symptômes demeurent mal évalués. On peut certes observer, par une mesure en chambre sourde sur un patient qui ne fait

qu'écouter, que l'audition diminue avec l'âge, mais cet examen ne mesure pas l'intelligibilité dans le bruit, la seule qui importe. Or cette intelligibilité dans le bruit n'est prise en compte dans aucune étude, et aucun consensus ne s'est formé sur la méthodologie à suivre pour la mesurer. L'intelligibilité dans le bruit semble pourtant le seul critère pertinent pour évaluer l'efficacité sur la presbyacousie, qu'elle soit médicamenteuse ou non.

Concernant les acouphènes, on a, pendant longtemps, chiffré l'intensité, la fréquence et la durée de ce phénomène. Cette acouphénométrie ne présente aucun intérêt clinique. Il est prouvé que la gêne que ressent un patient est plus importante que les caractéristiques de l'acouphène. Certains sujets qui souffrent d'un acouphène peu fréquent et peu intense se trouvent presque, pour cette raison, dans un état suicidaire ; inversement, d'autres sujets sont peu gênés par des acouphènes plus importants. L'étude de M. Wayoff et les autres études sont peu recevables car fondées sur l'acouphénométrie. Désormais, les acouphènes sont évalués au moyen de questionnaires — qu'il reste à valider.

De même, l'intensité du vertige, ou toute autre de ses caractéristiques, importent moins que la possibilité que le vertige laisse au sujet de sortir de son domicile et de marcher. Toute thérapeutique qui diminue le vertige mais augmente le risque de chute est délétère, puisqu'elle réduit cette possibilité.

Dans les années 1980, aucune alternative thérapeutique ne pouvait être proposée aux patients dont l'audition se réduisait avec l'âge, qui n'osaient quitter leur domicile de peur des chutes et qui étaient gênés par les acouphènes, en particulier le soir, lorsqu'ils voulaient s'endormir. On accorde aujourd'hui la priorité aux thérapeutiques non médicamenteuses. Les patients acouphéniques atteints de presby-acousie doivent être équipés d'un appareil auditif. Aux patients souffrant d'un acouphène et dont l'audition est bonne, on propose de masquer leur acouphène par un bruit extérieur. D'autres techniques non médicamenteuses sont utilisables si ces thérapeutiques sont insuffisantes. Le traitement médicamenteux des vertiges chroniques n'est pas satisfaisant et parfois délétère, qu'ils soient aigus ou chroniques, est également mauvais ; il est préférable d'apprendre au sujet à vivre avec une sensation d'instabilité et à éviter la chute, grâce à des techniques de kinésithérapie et d'ergothérapie. Ces moyens non médicamenteux permettent d'alléger l'ordonnance de ces patients qui reçoivent souvent de multiples traitements médicamenteux. Enfin, concernant la presby-acousie, il faut souligner que le vieillissement ne peut s'enrayer. Il faut éviter ce qui peut s'ajouter aux effets de la presby-acousie, tels que les bruits et médicaments toxiques, ainsi que les addictions qui peuvent accélérer le vieillissement de l'oreille — par exemple, la consommation de tabac. On accorde aujourd'hui la priorité à la compensation cérébrale de la presby-acousie, le but n'étant pas d'éviter le bruit ambiant, mais d'habituer le sujet à celui-ci.

Enfin, il faut souligner que les études relatives à la trimétazidine ont été menées sur des adultes dont la plupart étaient âgés de soixante ans lorsque leur traitement a commencé. Compte tenu de l'espérance de vie actuelle, il faut envisager une durée de traitement de trente ou de quarante ans. On ne peut donc se contenter d'apprécier la tolérance à la trimétazidine sur deux mois.

Monsieur VITTECOQ

Vous indiquez que les alternatives thérapeutiques à la trimétazidine ne sont pas d'ordre médicamenteux. Cependant, nous savons que les médecins tendent à prescrire des médicaments. Si le Vastarel est retiré du marché, quel médicament sera prescrit en remplacement ?

Madame FRANCOIS

Les médecins proposeront sans doute des médications à visée vasculaire, dont il faudra apprécier l'efficacité et les risques. Ils proposeront également des compléments alimentaires. La solution aux symptômes évoqués n'est pourtant pas médicamenteuse. Il faut noter que les consultations d'ORL sont de moins en moins orientées vers la prescription médicamenteuse. Généralement, les patients consultent pour obtenir un diagnostic et pour résoudre un problème, mais, grâce aux explications de leur médecin, ils abandonnent leur recherche d'une thérapeutique médicamenteuse. Ce changement des mentalités s'est opéré au cours des vingt dernières années grâce aux efforts d'éducation du public. Si la trimétazidine est retirée du marché, il n'est donc pas certain que se produise un report de prescription.

Monsieur VITTECOQ

Il faudra sans doute que nous fassions une recommandation si nous décidons de retirer la trimétazidine du marché. Nous avons donc examiné la question de l'ORL. Quelqu'un peut-il traiter la question de l'ophtalmologie ?

Evaluateur de l'Afssaps

Les données d'ophtalmologie n'ont pas évolué depuis vingt-cinq ans. Aucune nouvelle donnée n'a été rendue disponible depuis l'autorisation de mise sur le marché initiale, et le groupe d'ophtalmologie avait émis une réserve lors de la délivrance de cette dernière. Je souhaite, en revanche, que M. Thery et M. Lièvre expriment leurs avis, qui ne sont pas identiques.

Monsieur THERY

Je suis solidaire des conclusions du groupe cardiologie, qui s'est prononcé en faveur du retrait de l'autorisation de mise sur le marché de la trimétazidine. Toutefois, il faut noter que cette décision a été prise par six voix favorables, une voix défavorable et trois abstentions, ce qui montre qu'elle ne faisait pas l'unanimité.

Les exigences méthodologiques avec lesquelles on a examiné les études sont très fortes. Si nous examinions avec les mêmes exigences les études relatives aux inhibiteurs calciques, qui ont une indication dans la prévention des crises d'angine de poitrine, aux dérivés nitrés à action prolongée, à la molsidomine, etc. nous leur trouverions des défauts. Quant aux bêtabloquants, qui diminuent incontestablement la mortalité des sujets coronariens, voici ce qu'affirme M. Pritchard, à propos des essais, au chapitre de son ouvrage consacré à la prévention de l'angor : « *Ces essais sont très difficiles à interpréter en raison d'une amélioration systématique dans le groupe placebo* ». M. Pritchard constate qu'on observe, parmi les sujets de l'étude — y compris ceux appartenant au groupe placebo —, une variabilité considérable et une augmentation de la durée de la marche.

J'ai entendu qu'il était certain que l'étude VASCO n'avait pas montré de résultats favorables. Cependant, le critère principal d'évaluation était de 0,056 — pour le dosage le plus fort. Interprété strictement, ce résultat n'est pas significatif, mais on peut toutefois noter une tendance favorable. Pour le critère du délai d'apparition de la douleur angineuse, p valait 0,04 — là encore, pour le plus fort dosage —, ce qui montre un effet favorable.

De nombreux patients, par exemple les insuffisants cardio-pulmonaires, ne peuvent recevoir ni bêtabloquants ni inhibiteurs calciques. Quel médicament leur sera prescrit ? La trimétazidine a montré qu'elle possédait une certaine efficacité. Ses effets indésirables sont relativement rares. Il

faut aussi souligner que, si on les recherchait, on trouverait de nombreux effets indésirables aux bêtabloquants et aux inhibiteurs calciques.

Tel est ce que je pense de l'utilisation de la trimétazidine dans l'indication de la prévention de la crise d'angor d'effort.

Monsieur LIEVRE

Le niveau de preuve formelle de l'efficacité des bêtabloquants dans le traitement de l'angine de poitrine est très faible. Ainsi, aucune méta-analyse consacrée à l'effet des bêtabloquants sur l'angine de poitrine n'a été publiée. Les études récentes consacrées à des bêtabloquants récents n'ont pas montré un allongement considérable de la durée de travail. Cependant, les bêtabloquants ont démontré leur efficacité. Par exemple, ils diminuent la mortalité lorsqu'ils sont administrés peu après un infarctus.

Concernant la trimétazidine, on peut considérer avec attention les méta-analyses, qui montrent une différence en faveur de cette molécule par rapport au placebo. Cependant, lorsqu'on examine une méta-analyse, il faut considérer son exhaustivité et la qualité des études sur lesquelles elle porte. Si la qualité des études est faible, celle de la méta-analyse le sera également, car une méta-analyse ne peut améliorer la qualité des études sur lesquelles elle porte. Or on ne connaît pas l'exhaustivité des méta-analyses dont nous disposons pour la trimétazidine. Il a été souligné que ces méta-analyses portent en partie sur des études anciennes. La méthode de l'essai avec répartition aléatoire n'était pas moins efficace voici trente ans que maintenant. Ces études ont été réalisées avant les BPC, qui sont apparus en 1987, avant la loi Huriet, adoptée en 1988, et avant que n'entre en vigueur l'obligation de déclarer un protocole lorsqu'on nourrit l'intention de réaliser une étude. De nombreuses études, défavorables à la trimétazidine, n'ont donc peut-être pas été publiées. En outre, lorsqu'on examine les études sur lesquelles portent les méta-analyses, on constate que l'une d'entre elles montre une différence très importante en faveur de la trimétazidine. On peut mettre en doute son intégrité. D'autres études n'ont pas été analysées en intention de traiter. Le groupe de cardiologie a noté avec attention que, plus les études étaient récentes, moins leurs résultats étaient significatifs. Les résultats des deux études portant sur le dosage à 35 mg ne sont pas concluants. Vous connaissez les résultats de l'étude VASCO concernant un dosage double de celui requis par l'autorisation de mise sur le marché. Il faut noter que cette étude a été réalisée dans les pays de l'Est, et la population sur laquelle elle a été menée ne contenait que 22,5 % de sujets revascularisés. Or la proportion est plutôt inverse en Europe de l'Ouest.

Si on réexamine l'ensemble du dossier, et ceci est nécessaire pour une réévaluation du rapport bénéfice/risque, il faut prendre en compte les considérations précliniques. Le groupe préclinique a souligné que les effets biologiques, qui sont manifestes, avaient été obtenus à des concentrations très élevées — 10mg/kg par jour administrés par voie parentérale, alors que la posologie humaine est inférieure à 1 mg/kg par voie orale. L'effet anti-angineux de la trimétazidine ne pourrait donc être causée que par une hypothétique action anti-ischémique — il est très difficile de définir ce qu'est une action anti-ischémique. Une étude, qui n'a pas été versée au dossier, et qui visait à démontrer les effets antioxydant de la trimétazidine chez l'homme, a été réalisée par la firme. L'administration de trimétazidine, par voie parentérale, pendant 48 heures, à 20 000 patients souffrant d'un infarctus du myocarde en phase aiguë, n'a pas été probante. Au contraire des bêtabloquants, la trimétazidine n'a donc montré aucun bénéfice pour les patients coronariens ou pour les patients hypertendus. Nous devons donc nous contenter, dans le cas de la trimétazidine, d'un effet limité sur l'angine de poitrine, effet qui n'a pas été démontré de façon convaincante.

Monsieur BAUMELOU

Existe-t-il des études du profil tensionnel des sujets sous trimétazidine ?

Monsieur LIEVRE

Dans aucune des conditions expérimentales testées, la trimétazidine ne diminue la pression artérielle ni ne possède d'effet hémodynamique ou vasodilatateur. L'absence d'effet hémodynamique a même été vérifiée chez l'animal à de très fortes doses.

Madame MOACHON

On a toutefois observé un ou deux cas de diminution de la pression artérielle due à un surdosage. Ces cas sont anecdotiques.

Monsieur DIQUET

Il est étonnant que nous ne soyons pas en mesure d'obtenir les protocoles des études menées au cours des quinze dernières années. Pour les études plus anciennes, on peut comprendre qu'ils aient été égarés.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous n'avons pas la réponse à cette question.

Monsieur BERGMANN

Nous la connaissons tous : le protocole de ces études n'a pas été respecté, et si nous comparions les résultats au protocole, nous serions surpris.

Monsieur DOUCET

Les patients âgés sous trimétazidine ignorent souvent la raison pour laquelle ils reçoivent ce traitement, parce qu'ils le reçoivent depuis de longues années. En conséquence, le médecin ignore dans quelle indication la trimétazidine a été prescrite. Il s'agit d'une difficulté importante.

Je suis surpris du délai entre la demande de renseignement adressée à un laboratoire et l'obtention de ces renseignements. Ce délai peut atteindre plusieurs années.

Monsieur REVEILLAUD

On m'a demandé de présenter le dossier de la trimétazidine au groupe d'ORL pour les acouphènes. J'ai retenu de ce dossier l'augmentation des concentrations plasmatiques chez le sujet âgé, cette concentration pouvant être dix fois supérieure à l'AUC. Constatant que 75 % des prescriptions étaient faites à des patients âgés d'au moins soixante-quinze ans, la Commission de pharmacovigilance a souhaité une étude pour évaluer l'exposition à la trimétazidine en fonction de la clairance de la créatinine et de l'âge. Cette étude n'a pas été conduite.

Généralement, les patients ne consultent pas leur médecin pour leur acouphène, qu'ils évoquent à la fin de la consultation, alors que le médecin est pressé par le temps. Ceux-ci renouvellent donc la prescription de trimétazidine, mais il faut noter que les ORL eux-mêmes renouvellent les ordonnances des médecins.

Les effets indésirables sont sans doute sous-notifiés, en raison de l'absence de rapprochement entre la prise de trimétazidine et les symptômes parkinsoniens. Il serait dangereux d'augmenter les doses de produits antiparkinsoniens sans réévaluer la trimétazidine. Selon le RCP, le bénéfice de la trimétazidine doit être réévalué après trois mois de traitement, ce que les médecins ne font pas.

Monsieur GIROUD

Pendant trente ans, la trimétazidine a été délivrée sans ordonnance, ce qui explique la sous notification des effets indésirables.

Monsieur VITTECOQ

La Commission d'autorisation de mise sur le marché est appelée à se prononcer sur le rapport bénéfice/risque de la trimétazidine, tous dosages confondus, dans chacune des trois indications autorisées par l'AMM, et donc sur le maintien de cette autorisation.

Monsieur LECHAT

L'autorisation de mise sur le marché ne peut qu'être suspendue. En effet, il faudra demander un arbitrage européen, car la trimétazidine est commercialisée dans plusieurs Etats membres. Habituellement, la Commission est appelée à se prononcer en faveur ou en défaveur du maintien sur le marché.

Monsieur VITTECOQ

La question est donc celle du maintien sur le marché de la trimétazidine dans chacune de ses trois indications.

Monsieur DOUCET

Le groupe de cardiologie a préconisé la réévaluation de certains médicaments. Cette préconisation pourrait être étendue aux médicaments contre le vertige et à ceux prescrits contre la diminution de l'acuité visuelle. Il me semble en effet que la suspension de la trimétazidine pourrait entraîner un report de prescription sur le Tanakan, dont l'efficacité ne paraît plus démontrée que celle de la trimétazidine.

Monsieur VITTECOQ

Si la Commission se prononce pour le retrait de la trimétazidine, il faudra formuler une recommandation pour anticiper le risque de report de prescription. Il faudra également suivre l'évolution de la consommation de Tanakan.

Après débat, le président de la commission procède au vote sur la question suivante :

Etes-vous pour le maintien de la trimétazidine tous dosages confondus en ORL ?

Résultat des votes : 21 CONTRE et 1 abstention.

Etes-vous pour le maintien de la trimétazidine tous dosages confondus en ophtalmologie ?

Résultat des votes : 22 CONTRE

Etes-vous pour le maintien de la trimétazidine tous dosages confondus en cardiologie ?

Résultat des votes : 22 CONTRE

III. Détermination des mesures à prendre à l'égard des médicaments à base de pioglitazone, suite à l'avis de la Commission nationale de pharmacovigilance du 29 mars 2011

Evaluateur de l'Afssaps

Aucun membre de la Commission ne se trouve en situation de conflit d'intérêts pour ce dossier.

Evaluateur de l'Afssaps

Suite à la présentation de l'enquête de pharmacovigilance, et en raison des risques de cancer de la vessie, la Commission nationale de pharmacovigilance s'est prononcée en faveur de la suspension de la pioglitazone. Il a donc été décidé que la Commission d'autorisation de mise sur le marché en serait informée et qu'elle serait appelée à rendre un avis sur cette suspension.

Nous vous présenterons les données actuellement disponibles, en particulier les données européennes — car la pioglitazone est enregistrée en procédure centralisée. Mme Hillaire-Buys vous présentera, sous le contrôle de M. Caron, les résultats de l'enquête de pharmacovigilance. Le dossier que nous vous présentons aujourd'hui a été réalisé en collaboration avec la pharmacovigilance. Le dossier de la pioglitazone est suivi depuis plusieurs années par les experts pré-cliniciens et le groupe de pharmaco-épidémiologie.

La pioglitazone est le dernier représentant de la classe des thiazolidinediones. L'autorisation de mise sur le marché a octroyée en 2000 — elle a été renouvelée récemment — selon une procédure centralisée pour laquelle l'Irlande et le Portugal sont les pays de référence, la France n'étant qu'un pays destinataire des données. L'indication de la pioglitazone est le traitement du diabète de type 2 en monothérapie (en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine), en bithérapie (en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémifiants), ou en trithérapie (en association aux deux types de molécule évoquées) ou en association à l'insuline). Ses effets indésirables sont suivis depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Ces effets sont notamment : une prise de poids, l'œdème des membres inférieurs, l'insuffisance cardiaque (en particulier lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline), et des fractures osseuses (notamment chez la femme).

La pioglitazone est prescrite à deux dosages : 15 mg ou 30 mg, le dosage de 45 mg n'étant pas autorisé en France. L'association fixe de cette molécule avec la metformine ou avec le glimépiride n'est pas commercialisée en France. La pioglitazone est un insulino-sensibilisateur. Elle améliore donc la sensibilité à l'insuline du foie, des tissus adipeux et des muscles. Elle est un agoniste sélectif des *Peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR γ), dont on connaît les mécanismes d'action. La famille à laquelle appartient la pioglitazone occupe une position intéressante dans la panoplie des traitements du diabète de type 2, en particulier par rapport de la metformine, dont elle est complémentaire.

Examinons à présent les données épidémiologiques. La prévalence du cancer de la vessie est de 20 cas sur 100 000 personnes par an ; il s'agit donc d'un cancer assez rare. Les facteurs de risques sont

connus : ce sont l'âge, le tabac, le diabète, l'exposition à des produits chimiques tels que les colorants (ce qui fait des coiffeurs une profession à risque), la chronicité des infections urinaires. Le cancer est, outre, plus fréquent chez les hommes que chez les femmes.

Concernant les données précliniques, une augmentation des cancers de la vessie chez le rat mâle a été observée après dix-huit mois d'exposition à la pioglitazone. La firme a supposé la formation, sous pioglitazone, de calculs urinaires entraînant une irritabilité chronique de l'épithélium vésical et, in fine, une altération de cet épithélium. Cette supposition n'a pas été retenue comme première hypothèse. Ces données, connues depuis 2004, ont été examinées par le groupe de travail interne à l'Agence qui a étudié la toxicité cancérologique des glitazars — mais également leur rôle dans la survenue des hémangiosarcomes. Les tumeurs de la vessie n'ont pas été observées chez d'autres espèces, en particulier ni chez la souris, ni chez le chien après douze mois d'exposition. Enfin, la pioglitazone, agoniste des PPAR γ , aurait également une action sur les PPAR α .

L'Union européenne explore, depuis plusieurs années, le niveau de preuve de ces effets indésirables. Parmi les données à long terme dont nous disposons, figurent celles d'une étude de la morbidité cardio-vasculaire à trois ans demandée par l'Union européenne. Il s'agit de l'étude PROACTIVE (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events Study*), une étude de la pioglitazone versus placebo. Quatorze cas sous pioglitazone, contre six sous placebo, ont été constatés — après un an d'exposition, on observe six cas sous pioglitazone, contre deux sous placebo. La pioglitazone étant commercialisée aux Etats-Unis, la FDA a examiné récemment les résultats d'une étude de sécurité hépatique disponible. Elle a constaté deux cas — contre aucun pour le glibenclamide. La combinaison de ces deux types d'essai montre un *Odds ratio* de 2,58.

L'EMA a demandé, en 2005, la réévaluation de l'ensemble des données disponibles. Elle a également demandé la poursuite de l'étude PROACTIVE que j'ai évoquée. Les résultats de cette étude à quatre ans sont donc disponibles : huit cas ont été constatés dans le groupe sous pioglitazone, contre douze dans le groupe sous placebo. Nous disposons donc de données pour une exposition d'une durée de sept ans. Il faut toutefois noter qu'un quart des patients a été perdu de vue au cours de la prolongation de l'étude.

Une étude observationnelle de la cohorte américaine Kaiser Permanente Northern California (KPNN), d'une durée de dix ans, a été menée. Cette cohorte inclut 193 099 patients âgés de quarante ans ou plus, parmi lesquels 30 173 sont exposés à la pioglitazone. Dans cette cohorte, une étude de cas-témoins a également été effectuée. Ont été constatés 881 cas de cancer de la vessie, dont 90 chez des sujets exposés à la pioglitazone et 691 chez des sujets non exposés. L'Union européenne a demandé une analyse intermédiaire à cinq ans, en tenant compte de l'âge, de la race, du sexe, de la consommation de tabac, du statut social, de la profession et d'éventuelles autres maladies. Cette analyse a montré un excès de risque non significatif sous pioglitazone, le *Hazard Ratio* (HR) étant de 1,2. L'excès de risque augmente avec le temps après quarante-huit mois, sans toutefois devenir significatif. A vingt-quatre mois, le *Hazard Ratio* est de 1,5 ; à quarante-huit mois, il est de 1,6. De plus, le risque devient significatif pour une exposition à une forte dose (plus de 45 mg par jour) durant plus de vingt-quatre mois. Notez que le dosage de 45 mg par jour n'est pas autorisé en France. L'Union européenne a conclu que cette étude ne démontrait pas de lien, au sein de la cohorte, entre l'augmentation significative du risque de cancer de la vessie et la pioglitazone, mais qu'elle établissait néanmoins une relation directe entre le risque et l'exposition. L'étude de cas-témoins réalisée sur 173 patients souffrait de certaines limites. En effet, les sujets acceptant de participer à l'étude utilisent plus souvent de la pioglitazone que ceux qui s'y refusent, le rapport étant inversé au sein du groupe témoin. Le groupe de pharmacologie-épidémiologie de l'AFSSAPS a considéré que ce biais de sélection faussait le résultat de cette étude.

En France, quinze cas de cancer de la vessie ont fait l'objet d'une notification spontanée, dont douze au cours des trois derniers mois. Le nombre de notifications européennes était, en date du 7

mars, de 51. Dans neuf cas, on note une durée de traitement supérieure à deux ans. Dans huit cas, les données relatives au tabagisme sont inconnues. La pioglitazone fait l'objet, depuis 2006, d'un plan de gestion de risque dont le CRPV a été chargé.

Compte tenu des données précliniques, de la plausibilité biologique — par l'action sur les PPAR γ et α —, des données des études cliniques à long terme, du manque de fiabilité des données obtenues par la prolongation de l'étude PROACTIVE et de l'ambiguïté des résultats de la cohorte KPNC, l'Union européenne a conclu que, s'il y avait un signal de l'augmentation faible du risque de cancer de la vessie, en particulier pour des expositions prolongées, il était difficile de le quantifier.

Une étude a été demandée à la CNAM, qui dispose d'une base de données très complète. Ses résultats seront disponibles à la fin du mois d'avril ou au début du mois de mai. En février et en mars 2011, il a été demandé que le dossier de la pioglitazone soit de nouveau examiné par l'Union européenne de façon approfondie. Ceci a été discuté au *Pharmacovigilance Working Party* du mois de mars, mais également au CHMP, auquel les représentants de l'Irlande ont fait une présentation. Les représentants de la France ont informé l'Union européenne de l'étude CNAM en cours, qui est très attendue.

L'Union européenne a également demandé qu'une méta-analyse des effets cliniques portant sur la pioglitazone et le cancer de la vessie soit effectuée, à la faveur du renouvellement quinquennal du Competact — association de metformine et de pioglitazone —, ainsi qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque, les irlandais et les portugais étant co-rapporteurs du dossier. Dans ce cadre, les questions suivantes ont été posées à la firme :

- Quelle est l'utilisation sur le long terme de la pioglitazone ?
- Est-il possible d'exploiter d'autres bases de données que les bases de données américaines ?
- Quelle est l'histopathologie des cas de cancer ?
- Quelle est l'estimation du risque absolu ?

J'invite M. Caron à vous présenter les données se rapportant à la pharmacovigilance relative à la pioglitazone et au cancer de la vessie.

Monsieur CARON

Je parlerai sous le contrôle de Mme Hillaire-Buys, qui est rapporteur du dossier auprès de la Commission nationale de pharmacovigilance.

En 1999, la pioglitazone a été enregistrée par la FDA. Les données précliniques relatives au cancer de la vessie et les données cliniques d'hématurie étaient déjà disponibles. La pioglitazone et la rosiglitazone ont été enregistrées au niveau européen en 2000 comme agonistes PPAR γ . De 2002 à 2004, les glitazars, qui sont des agonistes mixtes des PPAR α et γ , ont été développés. Leur développement a été arrêté en 2004 en raison de problèmes cancérigènes. En septembre 2010, la FDA a lancé une alerte concernant la pioglitazone, qui nous a amené à une présentation du dossier au comité technique de pharmacovigilance en novembre 2010. Le dossier a été examiné par le groupe PGR-PEPI en janvier 2011, puis par le groupe de travail de pharmacovigilance européen en février 2011 et par le CHMP en mars 2011. Il a également été évalué en mars 2011 par la Commission nationale de pharmacovigilance et vous est ainsi présenté aujourd'hui.

Le 17 septembre 2010, la FDA a donc noté une augmentation du risque de cancer de vessie parmi les patients exposés pendant une longue durée à la pioglitazone ou exposés à de fortes doses de pioglitazone. La pioglitazone qui, selon le RCP 2011, est un agoniste sélectif du PPAR γ , entraîne une incidence accrue d'hyperplasie de l'épithélium de la vessie chez le rat mâle et femelle et de

tumeur de l'épithélium de la vessie chez le rat mâle — pour des traitements d'une durée supérieure à deux ans. L'hypothèse que ces phénomènes soient causés par la formation et la présence de calculs urinaires entraînant une irritation, une hyperplasie et une réponse tumorale, a été infirmée par une étude qui a montré que l'acidification des aliments, si elle diminuait significativement les tumeurs, ne les supprimait pas. Il a donc été conclu, au niveau européen, que la présence de microcristaux exacerbe la réponse hyperplasique mais ne constitue pas la cause première de ces modifications hyperplasiques. Le RCP précise même désormais que la pertinence, chez l'homme, de ces résultats tumorigènes chez le rat mâle ne peut être exclue. Ainsi que cela a été dit, la réponse tumorigène n'est pas observée chez la souris, ni l'hyperplasie de la vessie chez le chien ou chez le singe.

Un autre effet indésirable, d'ordre urinaire, a été constaté au cours d'essais cliniques de la pioglitazone en association avec la metformine — circonstance clinique la plus fréquente —, la possibilité d'hématurie microscopique à une fréquence comprise entre 1 et 10 %, certaines études faisant même état d'une fréquence pouvant aller jusqu'à 45 %.

L'étude PROACTIVE de morbi-mortalité, qui a déjà été évoquée, a comparé l'exposition à la pioglitazone à celle d'un placebo, pendant une durée moyenne de 34,5 mois, chez 5 200 patients diabétiques de type II avec atteinte macro-vasculaire, ou insuffisamment contrôlés par un régime seul ou associé à un antidiabétique oral avec ou sans insuline. Son critère de jugement principal, composite, comprenait les décès, les infarctus du myocarde non mortels, les accidents vasculaires cérébraux, les syndromes coronaires aigus, la chirurgie cardiovasculaire, la chirurgie vasculaire et l'amputation au niveau des membres inférieurs. Sur ce critère principal, l'étude n'a montré aucune différence entre le groupe placebo et le groupe pioglitazone. L'incidence globale des cancers est comparable pour les deux groupes — 3,7 % dans le groupe pioglitazone versus 3,8 % dans le groupe placebo. En revanche, il existe une différence pour le cancer de la vessie, puisque quatorze cas ont été observés dans le groupe pioglitazone (soit une fréquence de 0,54 %), contre six dans le groupe placebo (soit une fréquence de 0,23 %), p se situant à 0,07, ce qui n'est pas significatif. Cependant, en 2009 — la publication initiale datant de 2005 — il a été précisé qu'un des cancers constatés dans le groupe placebo était une tumeur bénigne. Si l'on prend alors en compte cette donnée, l'incidence des cancers de la vessie dans le groupe placebo n'est plus que de 0,19 %, ce qui donne un χ^2 significatif à 0,04 (avec un risque relatif de 2,8). Quant au comité de sécurité de l'étude PROACTIVE, il a estimé que seuls les cas de cancer étant survenus douze mois ou plus après le début du traitement devaient être pris en compte, soit six cas dans le groupe sous pioglitazone et trois dans le groupe placebo. Dans ce cas, le χ^2 n'est pas significatif. Il a été par ailleurs décidé d'étendre cette étude en effectuant un suivi pendant dix ans. A quatre ans, on ne trouve pas d'excès de risque de cancer de la vessie chez les patients initialement exposés à la pioglitazone, mais il faut noter qu'un quart d'entre eux ont été perdus de vue, ce qui rend ce résultat non concluant.

L'étude épidémiologique de cohorte, réalisée sur la base de données de la KPNC, d'une durée de dix ans, a pour sa part comme objectif d'identifier les cancers incidents sur une cohorte de diabétiques. Trois analyses intermédiaires ont été réalisées. Il apparaît sur la troisième analyse que, toutes utilisations de pioglitazone confondues il n'apparaît pas d'association entre prise de pioglitazone et cancer de vessie le HR étant à 1,2, et la borne inférieure de l'intervalle de confiance se situant à 0,9. En revanche, pour une durée de traitement supérieure à vingt-quatre mois, le risque relatif est significatif à 1,5, tout comme à quarante-huit mois, où il est de 1,7. En outre, pour des doses cumulées élevées, le risque relatif est significatif et de 1,5. L'étude cas-témoins nichée, menée dans le cadre de cette même étude de cohorte KPNC, montre que l'*Odds ratio* du risque de cancer de la vessie est de 2,7 (toutes utilisations confondues), la borne inférieure de l'intervalle de confiance étant de 1,5. Il faut noter que l'*Odds ratio* de ce risque n'est que de 0,9 pour la metformine (ce niveau n'étant pas significatif), que pour les sulfamides hypoglycémifiants alias sulfonurées, il est de 1, la borne inférieure de l'intervalle de confiance étant à 0,6, et qu'enfin,

pour l'insuline, il est de 0,6. Cette étude cas-témoins montre également que les utilisations longues ou les doses cumulées élevées de pioglitazone sont significativement associées au cancer de la vessie.

Au mois d'octobre 2010 et au niveau mondial, 49 cas de cancer de vessie avaient fait l'objet d'une notification spontanée — ce nombre a été porté à 51 lors d'une actualisation des données réalisée en mars 2011. Parmi ces 49 cas, 18 sont survenus au cours de la première année de traitement, 21 passé ce délai, le délai étant inconnu pour huit cas. En France, quinze cas avaient été répertoriés au 25 mars 2010 et l'on peut remarquer qu'après l'alerte de la FDA, les cas se sont faits plus nombreux. Les cas de cancer constatés se répartissent en quinze cancers de la vessie, dont huit carcinomes urothéliaux, la nature de sept autres cancers étant indéterminée. Le délai de survenue de ces cancers est inférieur à douze mois dans trois cas, supérieur à douze mois dans onze cas et indéterminé dans un cas. Il faut ajouter à ces cas deux cas de cancer du rein isolé et deux cas de cancer du rein survenus à la suite d'un cancer de la vessie.

Examinons à présent les données précliniques concernant la sélectivité des agonistes PPAR α/γ . Cette sélectivité a été calculée par Mme Hillaire-Buys, qui s'est fondée pour ce faire sur les données de la littérature. L'ensemble des agonistes PPAR peuvent ainsi être classés, selon leur rapport de sélectivité γ/α , sur une échelle de 1 à plus de 100. Le rapport γ/α des fibrates est inférieur à 1. Le seul agoniste PPAR dont le rapport de sélectivité γ/α soit supérieur à 100 est la rosiglitazone, un PPAR γ sans nul doute— avec rapport à 205. Le rapport de sélectivité des glitazars, agonistes mixtes γ et α est compris entre 1 et 20. Or celui de la pioglitazone est de 4,5. Ainsi, cette molécule, qui a toujours été considérée comme un agoniste PPAR γ sélectif, est-elle sans doute un agoniste mixte PPAR α/γ . Elle se rapproche notablement, sous cet aspect, des glitazars. En toxicologie, nous connaissons le potentiel des fibrates à générer des tumeurs hépatiques, mais non des tumeurs de la vessie ou des voies urinaires. La rosiglitazone, agoniste PPAR γ , peut entraîner des calculs, une hyperplasie épithéliale (à une faible incidence), mais non des cancers. En revanche, les glitazars entraînent, pour la plupart, des calculs et des cancers de la vessie chez le mâle comme chez la femelle. Entre la rosiglitazone et glitazars se trouve donc la pioglitazone, dont on peut douter qu'elle soit seulement un agoniste PPAR γ .

En conclusion, la Commission nationale de pharmacovigilance a estimé que l'effet carcinogène de la pioglitazone, notamment au niveau des voies urinaires et au niveau de la vessie, était biologiquement plausible. Les données toxicologiques sont concluantes chez l'animal, et nous disposons d'une étude contestant l'hypothèse cristallurique initialement avancée. Les données pharmacologiques attestent que la sélectivité γ de la pioglitazone peut être mise en doute. Il existe par ailleurs une plausibilité mécanistique de capacités promotrices de cancer des agonistes PPAR. Les résultats concernant le risque de cancer de la vessie chez l'homme peuvent certes être discutés, mais les éléments positifs qui figurent dans les deux études épidémiologiques apparaissent significatifs à la Commission nationale de pharmacovigilance. Ils suggèrent un effet cumulatif et un effet temps-dépendant de la pioglitazone. Enfin, si la notification spontanée peut paraître faible et d'interprétation délicate, elle existe et croît depuis l'alerte de la FDA. Au vu de ces éléments, et considérant l'absence de bénéfice de la pioglitazone en termes de morbi-mortalité, la Commission nationale de pharmacovigilance a souhaité, par quatorze voix pour, cinq voix contre et une abstention, que la Commission d'autorisation de mise sur le marché examine la proposition d'une suspension de la pioglitazone en France. L'autre proposition, qui était de faire une communication auprès des professionnels de santé et d'attendre l'arbitrage européen, n'a pas été retenue.

Madame HILLAIRE-BUYS

Il faut noter que, si aucun cancer n'a été observé chez la souris, c'est qu'il manque chez cette espèce un cofacteur d'expression des PPAR. En outre, les études menées chez les autres animaux que le rat n'ont duré que douze mois.

Le laboratoire a toujours souligné que les agonistes PPAR γ diminuaient *in vitro* la prolifération des cellules cancéreuses, même urothéliales. Cependant, les études sur lesquelles le laboratoire fonde son argument ne portent que sur la troglitazone, la ciglitazone et la rosiglitazone, des agonistes sélectifs γ . Or la pioglitazone ne possède pas le même effet. Plus précisément, son effet anti-prolifératif et anti-apoptotique disparaît à mesure que sa concentration augmente.

Monsieur MARZIN

Les pré-cliniciens ont toujours examiné avec retenue la pioglitazone, car le développement d'autres glitazones a été arrêté avant son achèvement, en raison d'une incidence de cancers très élevée chez l'animal en particulier au niveau de la vessie.

Lors de l'examen de la première demande d'autorisation de mise sur le marché pour une glitazone, il a été constaté que cette molécule présentait une cristallurie. On sait, par des études menées sur la saccharine, que la précipitation entraîne des microlésions, qui entraînent elles-mêmes la prolifération de cellules et donc des tumeurs. Le laboratoire produisant la première glitazone a donc argué que l'augmentation constatée de l'incidence de la tumeur de la vessie chez le rat était due aux microcristaux. Lorsque la pioglitazone a fait l'objet d'une demande d'autorisation, nous avons constaté que sa cristallurie était bien plus faible que celle de la première glitazone. Pourtant, le laboratoire a argué que l'augmentation du risque de tumeur était causée par la précipitation bien connue des glitazones. Cet argument ne nous avait pas entièrement convaincus et, en 2005, une étude a montré qu'une acidification du milieu ne supprimait pas les tumeurs, ce qui nous a confortés dans nos doutes.

L'effet carcinogène de la pioglitazone n'étant pas, vraisemblablement, lié à la cristallurie, il résulte d'un mécanisme promoteur ou d'un mécanisme lié à l'induction d'apoptose. En effet, le cancer, en particulier de la vessie, se développe fortement en présence d'un initiateur — par exemple, un mutagène tel que la fumée de cigarette — et d'un promoteur. Il serait donc judicieux de distinguer, dans toutes les études, les patients fumeurs des patients non-fumeurs. En consultant les rapports d'études, j'ai constaté que de patients traités par la pioglitazone et atteints de tumeurs de la vessie étaient des fumeurs. Des lésions précancéreuses qui sont sans bruit et sans symptômes peuvent se développer en présence d'un promoteur. Ce développement peut être rapide ; un mécanisme comprenant un effet promoteur et un effet sur l'apoptose peut permettre le développement précoces de tumeurs, parfois en quelques mois. Dans un cas français qui a été décrit, ce délai était de trois mois. Ce sujet avait toutefois reçu de la rosiglitazone avant de recevoir de la pioglitazone, or la rosiglitazone induit également des tumeurs de la vessie chez le rongeur.

Les données mécanistiques sont cohérentes avec un effet cancérigène de la pioglitazone ; il serait raisonnable de retirer cette molécule du marché.

Monsieur VITTECOQ

Si nous suivons ce raisonnement, un sujet qui n'a pas développé de cancer immédiatement peut en développer un ultérieurement.

Monsieur MARZIN

En effet. Il faut noter que l'argument selon lequel aucun cancer n'a été observé chez le chien et le singe après douze mois d'exposition ne tient pas, car, si la pioglitazone est un promoteur, il faut qu'il ait eu présence d'un initiateur pour qu'une tumeur se développe, et les chiens de laboratoire sont très protégés des initiateurs. Même les plus puissants produits cancérigènes ne permettent pas le développement de tumeurs en douze mois en l'absence d'initiateur ; on constate au plus des hyperplasies.

Monsieur LECHAT

Quel est le bénéfice thérapeutique de la pioglitazone ? Existe-t-il des patients diabétiques qui répondent très bien à la pioglitazone et pour lesquels un retrait du marché de cette molécule constituerait une perte de chance thérapeutique ?

Monsieur DOUCET

Le groupe DEUG a en discuté. L'avis des diabétologues n'est pas homogène. Tous attendaient beaucoup de l'étude PROACTIVE, mais celle-ci a déçu leurs attentes, bien que tous s'y réfèrent. Cette étude n'a pas montré que l'efficacité de la pioglitazone était importante. Certains diabétologues affirment qu'on peut se passer des glitazones, d'autres soulignent qu'ils ne disposent, pour certains patients, d'aucune prescription de remplacement, et tous les avis entre ces deux positions extrêmes ont un défenseur. Il faut rappeler le contexte dans lequel s'est inscrit la pioglitazone. Depuis que les glitazones ont été commercialisées — mais seule la pioglitazone est désormais disponible —, d'autres classes médicamenteuses sont apparues. Le nombre de patients pour lesquels la pioglitazone est irremplaçable est sans doute très faible. Les diabétologues qui affirment que la pioglitazone est indispensable, comme ceux qui affirment qu'elle est inutile, ne fondent pas leur avis sur les données de la littérature.

Evaluateur de l'Afssaps

La problématique me semble plus complexe. Il existe de nombreux cas différents de diabète, et donc de nombreux traitements, l'insulinorésistance et l'insulinosensibilité différant d'un patient à l'autre. La pioglitazone a sa place dans l'arsenal thérapeutique pour certains patients qui ont besoin d'un insulino-sensibilisateur. D'autres molécules que les glitazones sont apparues récemment : les DPP4, les GLP1, dont le mécanisme d'action, différent de celui de la pioglitazone, peut en faire des compléments. Je ne crois pas qu'on puisse affirmer avec certitude que la pioglitazone n'est nécessaire pour aucun patient.

La pioglitazone n'est pas un adjuvant. Son efficacité en association est prouvée ; elle est comprise, selon les populations cibles, entre -0,5 et -0,9. Elle possède sur l'hémoglobine glyquée une efficacité équivalente à celle des nouveaux antidiabétiques.

Nous pourrions demander à M. Lièvre son avis sur les données épidémiologiques évaluées au niveau européen.

Monsieur CLAUDE

Pour la plupart des toxicologues, les thiazolidinediones et les glitazars sont cancérigènes. Le développement de la plupart de ces molécules a été arrêté avant son achèvement ou, dans le cas

contraire, l'autorisation de mise sur le marché a été retirée. Ces produits peuvent produire des tumeurs dans d'autres sites que la vessie. Ils peuvent ainsi engendrer des hémangiosarcomes, des tumeurs hépatiques, des liposarcomes, etc. Le rapporteur de la FDA a qualifié ces produits de cancérigènes multi-espèces, multi-souches, multi-sexes et multi-organe. Il s'agit donc, pour lui, de produits cancérigènes complets au sens où l'IARC les définit. La plupart des participants de la *safety working party* sont favorables au retrait de ces produits. Si nous réévaluions aujourd'hui le dossier d'une molécule contenant les données toxicologiques de la pioglitazone, nous ne l'accepterions pas. Si les firmes ont toutes arrêté de développer des thiazolidinediones et des glitazars, c'est qu'elles ne voulaient pas courir de risques.

La réglementation ne prévoit pas de pratiquer des études de cancérogénèse sur le chien ou sur le singe. L'omeprazole, ainsi que des produits endocriniens pour la contraception, ont toutefois fait exception à cette règle. Or les études de cancérogénèse sur le chien menées pour ces produits ont duré de six à neuf ans, ce qui montre que l'étude de douze mois qui a été menée dans le cas de la pioglitazone ne permet pas de conclure. Si celle-ci avait été poursuivie, des cas de cancer auraient sans doute été observés.

Monsieur LIEVRE

L'étude de cohorte KPNC est de grande qualité. Certes, l'excès de risque qu'elle montre n'est pas significatif, et on peut émettre des réserves sur l'étude de cas-témoins. Je suis néanmoins sensible au cumul des niveaux de preuves : la plausibilité biologique, les résultats de l'étude PROACTIVE et les résultats de l'étude de cohorte.

Selon les données du CLARA pour l'année 2008, l'incidence du cancer de la vessie dans l'Union européenne était de 28,3 cas pour 100 000 personnes. En France, cette incidence est de 23,3 cas. En considérant les résultats de l'étude de cohorte KPNC, on constate que le risque attribuable à la pioglitazone est de 6 cas pour 100 000 personnes. Je ne crois donc pas qu'il faille retirer la pioglitazone en toute urgence et sans attendre les résultats de l'étude de la CNAM. Suite à notre demande d'étude, la CNAM a demandé à la CNIL l'autorisation de remonter plus loin dans l'échantillon du SNIIRAM, afin d'étudier une durée d'exposition au produit plus longue. Je suis certain que l'étude de la CNAM présentera une grande qualité épidémiologique, bien que nous puissions lui reprocher de n'être pas aussi bien ajustée que l'étude KPNC — car ni les données de tabagisme, ni d'autres facteurs d'ajustement ne seront pris en compte. Il faut toutefois noter que les résultats de l'étude KPNC ajustés selon l'âge, le sexe et les autres traitements antidiabétiques sont identiques aux mêmes résultats ajustés selon tous les facteurs. Or l'âge, le sexe et les autres traitements antidiabétiques sont des facteurs qui figurent dans la base de données de la CNAM. Les facteurs significatifs les plus forts sont, dans l'étude de cohorte KPNC, l'âge, le *Hasard Ratio* étant de 4,4 pour la classe d'âge 50-59 ans par rapport à la classe d'âge 40-49 ans et de 19,2 pour les personnes les plus âgées par rapport à la classe d'âge 40-49 ans, et le sexe, le *Hasard Ratio* étant de 5,1 pour les hommes par rapport aux femmes. Le *Hasard Ratio* du tabagisme n'est que de 1,4. L'étude de la CNAM sera bien plus puissante que l'étude KPNC, car elle sera fondée sur les données du SNIIRAM. Tous les diabétiques ayant, dans la période considérée, obtenu le remboursement d'un soin seront pris en compte. La pioglitazone soulève certes des problèmes importants, mais il me semble que nous pouvons attendre les résultats de l'étude de la CNAM pour prendre une décision.

Concernant le risque cardiovasculaire, la situation est complexe. Ce risque devrait être réduit par l'ensemble des antidiabétiques, mais on n'a de preuve d'un effet que pour une seule molécule, la metformine. Encore cette preuve est-elle de mauvaise qualité. La méta-analyse de la pioglitazone, qui porte sur 19 études, dont l'étude PROACTIVE menées sur un nombre total de 11 152 sujets, montre un *Hasard Ratio* de 0,83 — l'intervalle de confiance étant [0,72 , 0,95] — pour le critère du

décès, infarctus non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel. Nous pouvons donc nourrir un doute en faveur d'un effet cardiovasculaire bénéfique de la pioglitazone.

Monsieur ABADIE

Je partage les avis des intervenants qui m'ont précédé. Je n'entrerai pas dans le débat scientifique. Un signal a été donné ; l'Europe l'examine et a soumis une liste de questions à la firme. Une étude a été demandée par la France, et cette demande a joué un rôle important dans la décision d'appliquer l'article 20. Pourquoi, alors que ce processus suit son cours, une de nos commissions formule soudainement, à la fin du mois de mars, le vœu que la pioglitazone soit suspendue ? Un fait nouveau s'est-il produit qui justifie ce degré d'urgence ? Pourquoi n'attendons-nous pas le résultat de l'étude de la CNAM ? Il serait paradoxal, alors que cette étude a été demandée par la France, que nous n'attendions pas ces résultats pour engager une procédure de suspension. Il est curieux, en outre, que nous n'ayons pas évalué plus en profondeur le bénéfice de la pioglitazone avant de déclencher une procédure urgente. Un intervenant a affirmé que la pioglitazone était un hypoglycémiant, mais non un antidiabétique. Cette assertion est discutable.

Nous examinerons la procédure urgente concernant la pioglitazone la semaine prochaine. A titre personnel, je ne m'associe pas à cette procédure, et je suppose que le CHMP ne s'y associera pas.

Monsieur BERGMANN

Vous soulignez qu'une méta-analyse de toutes les données sera effectuée. Nous connaissons déjà ses résultats. Toutes les études sur laquelle elle sera fondée montrent une tendance. Lorsque leurs résultats seront compilés, l'intervalle de confiance se réduira. Notre conviction sera un peu plus forte, mais demeurera faible. Le risque est très faible. Pourquoi, si la pioglitazone est un produit cancérigène complet, et alors qu'elle fait l'objet d'un suivi très strict, si peu de cas de cancers sont observés, et pourquoi ces cancers ne sont-ils que des cancers de la vessie ?

Je suis favorable à l'attente des résultats de l'étude de la CNAM. Je voudrais toutefois savoir si tous les cas de tumeur vésicale seront pris en compte. Les formes intra-muqueuses, qui sont les formes les plus précoces du cancer de la vessie, pourraient en effet être diagnostiquées hors de l'hôpital et hors d'un recueil PMSI.

Monsieur LECHAT

L'étude de la CNAM est fondée sur le chaînage SNIIRAM-PMSI. Seront donc prises en compte les hospitalisations de patients chez lesquels un cancer de la vessie aura été diagnostiqué.

Monsieur BERGMANN

Les cystoscopies pour hématurie réalisées par des cliniques ou des structures ambulatoires ne seront donc peut-être pas comptabilisées. Il serait judicieux de prendre en compte les données des laboratoires d'anatomie pathologique.

Monsieur LECHAT

Le PMSI contient les données recueillies auprès des cliniques.

Monsieur BERGMANN

Les données relatives aux actes pratiqués en ambulatoire ne seront pas prises en compte. Nous disposerons des données relatives aux hospitalisations pour lesquelles un diagnostic de cancer de la vessie aura été établi.

Evaluateur de l'Afssaps

La non prise en compte de certains cas de cancer de la vessie sera en partie compensée par le fait qu'elle portera sur un nombre sept fois plus important de sujets exposés à la pioglitazone que l'étude américaine.

Monsieur DOUCET

Il faut distinguer deux aspects dans le débat. Premièrement, disposons-nous d'informations importantes qui orientent notre décision vers une suspension de la pioglitazone ? Il me semble que la réponse à cette question est affirmative. Le deuxième aspect est celui de l'immédiateté de la suspension. Le groupe de travail Diabète a été sollicité pour débattre de l'effet d'une suspension immédiate. Il nous a semblé que prendre une décision sans attendre la conclusion d'une étude que nous avons demandée compromettrait la crédibilité de la France vis-à-vis de l'Europe. D'autre part, si l'on écarte l'avis de ceux qui ne prescrivent jamais de pioglitazone et l'avis de ceux pour lesquels la pioglitazone est irremplaçable, on peut considérer que le retrait de la pioglitazone provoquerait un report de prescription. La plupart des patients auxquels est prescrite la pioglitazone reçoivent déjà de la metformine ou ne la tolèrent pas. Le report ne peut donc s'effectuer sur la metformine. Il portera sur les sulfonyleurées, qui ont causé la mort de plus de patients que d'autres produits, sur les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, dont on sait que l'efficacité est moins grande que les problèmes digestifs qu'ils engendrent, et qui sont considérés comme des médicaments à la marge, et sur les agonistes du GLP1 et les inhibiteurs de la DPP4, médicaments actuellement sous surveillance. Si nous suspendons immédiatement la pioglitazone, avant même toute décision européenne, nous orienterons les prescriptions sur les agonistes du GLP1 et les inhibiteurs du DPP4, dont on pourrait apprendre, au cours des prochains mois, qu'ils génèrent des pancréatites, des tumeurs du pancréas et des tumeurs de la thyroïde. Notre décision pourrait donc nous être reprochée. Pour ces raisons, notre groupe de travail a estimé inutile de prendre une décision avant que n'intervienne la décision européenne et la publication de l'étude de la CNAM.

Monsieur RICHE

Je n'entends ici que des commentaires qui tiennent compte du contexte extérieur, notamment de l'Europe, alors que nous sommes chargés de ne considérer que les faits. Or il y a une accumulation de preuves des risques induits par la pioglitazone. M. Marzin, et c'est là le plus important, a souligné que la pioglitazone est un promoteur et que trois mois d'exposition suffisent à l'apparition d'une tumeur. Si ceci est exact, il n'est pas acceptable de laisser des patients être exposés plus longtemps à la pioglitazone. Les preuves des risques, qui ne me semblent pas être compensées par des arguments en faveur du bénéfice de la pioglitazone, sont suffisantes pour que nous prenions une décision aujourd'hui.

Monsieur BAUMELOU

S'il existe des indications réelles à l'utilisation de la pioglitazone, pourquoi ne pas préconiser une échographie vésicale ou un examen cytologique urinaire après un ou deux ans de traitement ? Ne serait-ce pas une mesure intermédiaire ?

Monsieur VITTECOQ

Cette proposition pourrait entraîner la réalisation de ces actes dès à présent, ce qui empêcherait qu'ils soient pris en compte dans l'observatoire de la CNAM.

Monsieur BAUMELOU

La pioglitazone est prescrite à une population diabétique, âgée, et qui présente un haut risque de tumeur vésicale.

Madame HILLAIRE-BUYS

J'ai cru comprendre que la CNAM comparera la pioglitazone à la rosiglitazone. Rappelons que les capacités promotrices de la rosiglitazone ont été démontrées chez la souris exposée à des nitrosamines, qui sont de puissants carcinogènes — ont été observés un triplement du risque et un développement de cancers.

Concernant l'intérêt pharmacologique fondamental de la pioglitazone, on sait que l'augmentation de l'insulinosensibilité induite par la pioglitazone, en particulier au niveau hépatique, est liée à des modifications de la clairance hépatique de l'insuline. La plupart des données qui montrent cette insulinosensibilisation proviennent de modèles HOMA, et les effets démontrés ne sont pas dénués de biais. La diminution de l'hémoglobine glyquée arguée pour la pioglitazone montrée par les études cliniques était supérieure à celle montrée par les études réalisées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. Cette diminution est, au moins en partie, causée par l'anémie que provoquent les glitazones.

Monsieur BERGMANN

Ceci n'est pas exact. Pour qu'une anémie induise une diminution de l'hémoglobine glyquée, il faut qu'elle soit inférieure à neuf. Cette situation n'a jamais été décrite.

Monsieur DEMOLIS

Fonctionnaire de l'AFSSAPS, je suis représentant de la France au CHMP. Je collabore à une mission européenne qui dépend de l'AFSSAPS. Monsieur Riché nous a invités à ne pas craindre le monde extérieur, et notamment l'Europe. L'Europe n'est pas le monde extérieur. Nous appartenons à la régulation européenne du médicament. Nous sommes même un élément moteur du dossier de la pioglitazone, puisque la question a été soulevée à notre demande. En outre, l'étude qui a été demandée à la CNAM l'a été à notre initiative. Sauf si vous démontrez qu'il y a urgence à suspendre la pioglitazone sans attendre que les résultats de l'étude de la CNAM soient disponibles et que le traitement du dossier ait avancé au niveau européen, je me plierai à cette nécessité. Dans la mesure où nous sommes l'un des 27 Etats européens, l'un qui s'exprime le plus au niveau européen et qui essaie de le faire clairement, dans la mesure où la question de la pioglitazone a été posée par

nous-mêmes, croyez-vous que nous conserverons longtemps notre crédibilité si nous devançons nos propres initiatives ?

Monsieur VITTECOQ

Nous devons conclure ce débat. Je comprends les arguments qui viennent d'être avancés, mais il faut noter que la situation actuelle est particulière. Nous tenons certes à notre crédibilité au sein de l'Europe, mais également à notre crédibilité auprès du grand public et des agences de presse. Nous devons, dans nos décisions, garder notre sérénité et notre crédibilité.

Le diagnostic du cancer de la vessie est parfois très difficile. Il faut prendre garde que l'étude de la CNAM ne devienne, pour cette raison, un blanc-seing. Ce dossier est très complexe. Il illustre la situation où nous devons prendre une décision alors qu'un risque que nous avons anticipé se réalise. Le risque de cancer induit par la pioglitazone a été évoqué par les toxicologues, et nous voyons aujourd'hui ce risque se réaliser.

Il me semble qu'il n'est pas nécessaire de décider aujourd'hui de suspendre la pioglitazone. En revanche, il faut qu'une décision claire soit prise au niveau européen. Je me tourne vers le directeur général et lui pose la question : qu'attendez vous de la commission aujourd'hui ?

Monsieur MARININCHI

J'attendais que le débat soit mené en toute transparence, ce qui a été le cas. J'attends, comme vous tous, que nous servions la population française en prenant des décisions qui améliorent sa santé. J'attends également que nos décisions soient cohérentes avec l'ensemble des actions que nous menons. Il me peine d'entendre que nous discutons de l'étude la plus importante au monde, que nous avons commandée à la CNAM, avant même de disposer de ses résultats. Ces derniers manquent à notre débat, mais il est normal que celui-ci se mène. Toutefois, lorsque vous en disposerez, vous pourrez statuer avec plus de sécurité. Je souligne, pour conclure, que la décision aura une signification très importante pour la population et les prescripteurs.

Monsieur ABADIE

Précisons que la France peut décider de suspendre la pioglitazone indépendamment de toute décision européenne. En particulier, si la France n'approuve pas la décision européenne qui sera prise au mois de juin, elle pourra suspendre la pioglitazone. Ce cas s'est produit pour d'autres médicaments. Le lien entre l'Europe et la France en matière de pharmacovigilance est très complexe.

Madame ANGLADE

Nous attendons certes les résultats d'une étude importante, mais cette dernière a été demandée avant que le dossier de la pioglitazone ne soit examiné par la commission nationale de pharmacovigilance. Il est affirmé qu'il serait paradoxal de ne pas attendre les résultats de cette étude, mais il serait également paradoxal que l'AFFSAPS n'entende pas les conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance.

Monsieur MARININCHI

Nous entendons les conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance, puisque le dossier de la pioglitazone est examiné ici.

Madame ANGLADE

Si nous suspendons aujourd'hui la pioglitazone, qui possède une action promotrice, nous éviterons le développement de nouveaux cancers.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous proposons à la Commission de l'autorisation de mise de prendre l'une des trois décisions suivantes :

- une suspension, en France, de la pioglitazone sans attendre les résultats de l'étude de la CNAM ni la décision européenne ;
- de ne pas suspendre la pioglitazone, dans l'attente des résultats de l'étude de la CNAM, une communication relative aux réévaluations en cours et comportant des conseils aux prescripteurs étant faite ;
- de ne pas suspendre la pioglitazone dans l'attente du CHMP qui se tiendra la semaine prochaine.

Monsieur VITTECOQ

A mon avis, la Commission doit se prononcer en faveur ou en défaveur de la suspension immédiate.

Monsieur MARININCHI

Dans tous les cas, l'AFSSAPS procédera à une mise en garde.

La Commission d'autorisation de mise sur le marché se prononce contre la suspension immédiate de la pioglitazone par vingt-et-une voix contre quatre.

IV. Demande d'ATU de cohorte pour le vemurafenib 240 mg

Evaluateur de l'Afssaps

Aucun membre de la Commission ne se trouve en situation de conflit d'intérêts pour ce dossier.

Evaluateur de l'Afssaps

Le vemurafenib est un produit oral des laboratoires Roche, qui revendiquent, pour cette demande d'ATU de cohorte, une indication dans le traitement du mélanome métastatique chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600E après échec d'au moins une ligne de traitement.

Il me semble utile de rappeler ce qu'est l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte. Il s'agit d'un dispositif français qui permet la mise à disposition précoce, avant leur AMM, de médicaments innovants dans des conditions précises — principalement dans des situations d'impasses thérapeutiques pour des patients atteints de pathologies graves ou rares, et lorsque l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées. Pour obtenir une ATU de cohorte, un laboratoire doit s'engager à demander ultérieurement une autorisation de mise sur le marché. Dans le cas du vemurafenib, cette demande d'autorisation de mise sur le marché n'a pas encore été déposée. Ce produit devrait donc être mis à disposition, dans le cadre de l'ATU et si nous acceptons celle-ci, un an ou un an et demi avant son autorisation de mise sur le marché.

Les modalités de l'ATU de cohorte sont précisément définies. Ce dispositif est un mélange entre le dispositif de l'autorisation de mise sur le marché et celui de l'essai clinique. Du premier, elle reprend l'obligation de disposer d'un résumé des caractéristiques du produit accompagné d'une notice et d'un étiquetage spécial ; du second, elle reprend l'obligation de communiquer aux patients une note d'information expliquant notamment ce qu'est une ATU et d'organiser une surveillance de chaque patient dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information. L'ATU est délivrée pour la durée d'un an renouvelable. Elle peut être suspendue à tout moment par le directeur de l'Agence pour des raisons de sécurité ou d'efficacité insuffisantes. Les médicaments doivent être prescrits et dispensés à l'hôpital.

Les produits qui font l'objet d'une ATU étant fréquemment en phase précoce de développement, ils font l'objet d'une pharmacovigilance décrite dans le protocole d'utilisation thérapeutique établi par l'Afssaps. Chaque patient fait l'objet d'un suivi, et les fiches dédiées similaires à celles établies pour les essais cliniques sont communiquées par le médecin au laboratoire en charge de l'ATU. De plus, un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) est désigné responsable du suivi national de l'ATU. Le Centre désigné collabore avec l'AFSSAPS et le laboratoire. Les données recueillies sont analysées par la firme et communiquées à l'AFSSAPS et au CRPV désigné sous forme de rapports périodiques. Enfin, toutes les données collectées sont résumées et transmises aux prescripteurs et aux pharmaciens. Les RCP, les notices et les protocoles d'utilisation thérapeutique sont publiés sur le site internet de l'AFSSAPS, et les résumés adressés aux prescripteurs le seront prochainement.

Dans le cadre d'une ATU, les laboratoires peuvent choisir de dispenser le médicament gratuitement ou à titre onéreux. La dispensation à titre gratuit est toutefois rare. En outre, certains médicaments sont dispensés à titre gratuit au début de l'ATU puis à titre onéreux à la fin de celle-ci. Ce changement intervient souvent lorsqu'une autorisation de mise sur le marché du produit est obtenue à l'étranger au cours de l'ATU. Dans le cas que nous examinons, le produit sera, au début de l'ATU, dispensé à titre gratuit, et j'ignore si, ultérieurement, il sera dispensé à titre onéreux.

Monsieur BEDANE

Près de 7 500 nouveaux cas de mélanome apparaissent chaque année, et l'on considère que la proportion de ceux qui présentent une évolution métastatique est comprise entre 10 et 15 %. On enregistre chaque année, en France, 1 500 décès par mélanome métastatique. La durée médiane de survie des patients traités est très brève, puisqu'elle est comprise entre six et neuf mois.

Il faut distinguer deux principaux cas de mutation dans le mélanome : la mutation BRAF V600E et la mutation BRAF V600K. La première représente 90 % des cas de mutation, et l'on considère qu'environ 40 % de l'ensemble des mélanomes subissent une mutation V600E.

Le traitement actuel du mélanome, qui n'a pas évolué depuis de longues années, est très décevant. Les deux produits qui ont une indication dans ce traitement sont la dacarbazine (Deticene) et la

fotémustine (Muphoran). Le taux de réponse à ces produits est compris entre 10 % et 20 %. Voici six mois, une ATU nominative d'un anti-CTLA4, l'ipilimumab, a été délivrée.

Evaluateur de l'Afssaps

Précisons que l'ipilimumab est indiqué dans le traitement du mélanome métastatique sans mutation.

Monsieur BEDANE

Le vemurafenib, ou RO 518546, est donc un inhibiteur de la protéine mutée BRAF V600. Sont actuellement en cours une étude de phase II chez des patients multi-traités (étude BRIM II), une étude de phase II chez des patients multi-traités atteints d'une métastase cérébrale, et une étude de phase III chez des patients naïfs de chimiothérapie versus dacarbazine (étude BRIM III). D'autres études sont prévues, en particulier aux Etats-Unis.

La cible du vemurafenib est la kinase BRAF. Chez certains patients, la protéine RAF mute et devient la protéine BRAF. Le RG 6404 co-structure avec la kinase et donc avec le domaine de BRAF muté. Partant, il bloque cette voie de prolifération cellulaire.

La première étude publiée a montré une inhibition de la prolifération des cellules dans le mélanome muté. Il s'agissait d'une étude de phase I mono-centrique avec une escalade de doses. Portant initialement sur 55 sujets qui ne souffraient pas tous d'un mélanome, elle a été étendue à 32 sujets souffrant d'un mélanome. La posologie retenue était de 960 mg/kg deux fois par jour. L'étude a montré que 81 % des patients présentant une mutation répondaient au traitement.

L'étude de phase II BRIM II, qui se poursuit actuellement, portait sur 132 sujets atteints d'un mélanome métastatique, ayant reçu un traitement préalable et présentant la mutation V600E. La posologie est de 950 mg deux fois par jour. Le critère d'évaluation primaire retenu est le *Best Objective Response Rate* (BORR), qui correspond à une diminution de 30 % de la taille des lésions sur deux études radiologiques successives et évaluée par un comité de revue indépendant. Les critères secondaires sont la durée de la réponse, la survie sans récurrence, la survie globale et la sécurité du produit. L'effectif sur lequel l'étude a été menée comprenait approximativement autant d'hommes que de femmes. L'âge médian de l'effectif est de cinquante-et-un ans, et il faut noter que cet effectif comprend de nombreux patients âgés de moins de soixante-cinq ans. Pour 61 % des patients, le mélanome a été diagnostiqué à stade avancé, et pour 51 % d'entre eux, ils présentaient un taux élevé de LDH, ce qui est un facteur de mauvais pronostic. La moitié des patients n'a bénéficié, avant l'étude, que d'une ligne de chimiothérapie ; 27 % ont bénéficié de deux lignes de chimiothérapie et 22 % ont eu trois lignes ou plus de chimiothérapie. L'inclusion des patients dans l'essai s'est effectuée entre octobre 2009 et mars 2010. La durée de suivi médiane est de sept mois. Parmi les 132 patients traités, 38 sont encore en traitement et 62 ont cessé le traitement. Dans 56 % des cas, on a observé une progression de la maladie. Quatre effets indésirables graves ont été constatés, ainsi qu'un décès et un retrait de consentement. Le comité indépendant a évalué le BORR à 52,3 %, le taux de réponse partiel étant même de 55 %. On observe une stabilisation de la maladie chez presque 30 % des patients. La durée de survie sans récurrence est de 6,2 mois ; pour 60 % d'entre eux, les patients ont une maladie progressive ou sont décédés. Chez 41 % des patients, la maladie n'a pas progressé. Le taux de survie global des patients s'établit à 69 % — mais l'étude n'est pas achevée.

Les effets secondaires rapportés les plus fréquents sont les arthralgies, la photosensibilité, l'alopecie, la fatigue (dans 38 % des cas), les anomalies électrocardiographiques telles que les allongements de

l'intervalle QT (dans 30 % des cas), mais souvent sans traduction clinique, et enfin, la survenue de verrues cutanées, de papillomes, de prurits et de carcinomes épidermoïdes (dans 25 % des cas).

Tous les cas d'effets cutanés indésirables rapportés ont été analysés. On a notamment pratiqué une biopsie sur toutes les lésions suspectes — 101 lésions affectant 29 patients ont fait l'objet d'une biopsie. Ces biopsies cutanées furent pour la plupart rassurantes. En particulier, elles ont montré que la majorité des carcinomes épidermoïdes rapportés se sont développés sur kératose actinique ou présentaient des caractéristiques histopathologiques de kératose actinique — seuls 3 % des lésions étaient des carcinomes épidermoïdes immédiatement invasifs et ne présentant pas de caractéristiques histopathologiques de kératose actinique. On peut aisément prévenir et traiter ces lésions.

L'étude BRIM III est une étude de phase III avec répartition aléatoire ouverte qui compare l'efficacité et la tolérance du vemurafenib à celles de la dacarbazine, qui est la chimiothérapie de référence. Elle est menée sur des patients atteints de mélanomes métastatiques, qui ne sont pas opérables, qui sont naïfs d'autres chimiothérapies et qui portent la mutation V600E sur le gène BRAF. L'analyse des résultats intermédiaires plaide pour un *switch* de la dacarbazine vers le vemurafenib et pour un profil de sécurité identique pour les deux molécules.

Evaluateur de l'Afssaps

Des études d'expanded access seront bientôt menées, à l'étranger, chez des patients souffrant d'un mélanome métastatique et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement. Notez également qu'on effectue en France des essais cliniques d'autres inhibiteurs de BRAF. Il ne faudrait pas que la délivrance d'une ATU du vemurafenib freine la mise en place de ces essais cliniques. Pour cette raison et au vu des résultats de l'étude de phase II, nous vous proposons une indication du vemurafenib chez des patient présentant un mélanome avec une mutation BRAF V600E en deuxième ligne de traitement au stade métastatique et qui ne peuvent être inclus dans un autre essai clinique de thérapie ciblée — qu'il s'agisse d'inhibiteurs de BRAF ou d'anti-MEK. En outre, pour administrer du vemurafenib à un patient, il faudra avoir recherché et prouvé la présence de la mutation BRAF V600E — la suspicion d'une telle mutation sera insuffisante.

Nous proposons aussi que la prescription du vemurafenib, qui devra être hospitalière, soit faite par des spécialistes en oncologie ou compétents en oncologie. Nous suggérons également qu'un rapport de synthèse trimestriel soit communiqué à l'AFSSAPS, que le CRPV désigné pour le suivi de l'ATU soit celui d'Amiens, que les patients fassent l'objet d'un suivi régulier notamment hépatique et d'un suivi de l'électrocardiogramme, qu'ils bénéficient de consultations dermatologiques permettant de rechercher les carcinomes épidermoïdes. Enfin, nous proposons que tous les patients qui recevront du vemurafenib, qu'ils soient de sexe féminin ou masculin, soient obligatoirement placés sous contraceptifs jusqu'au terme d'une période de six mois suivant l'arrêt du traitement. Dans le cadre de l'ATU de cohorte, l'efficacité du vemurafenib sera évaluée selon les critères Recist par le prescripteur lui-même.

Monsieur VITTECOQ

Etes-vous satisfait, M. Bedane, du programme proposé ?

Monsieur BEDANE

Il me paraît très satisfaisant. Les dermatologues et oncologues sont très demandeurs de tels produits. Leurs patients sont déjà informés de l'existence d'études. Le risque dermatologique du

vemurafenib me paraît minime. En échange d'une survie de qualité pour un patient atteint de mélanome métastatique, le risque de survenue d'un carcinome épidermoïde peut être pris, car cette affection pourra être traitée chirurgicalement sans difficulté.

Monsieur VITTECOQ

Les patients devront-ils poursuivre le traitement à vie ?

Monsieur BEDANE

Malheureusement, le traitement au vemurafenib ne sera pas suffisant pour obtenir la guérison des patients. Nous espérons toutefois parvenir à des durées de survie très longues grâce à des associations de molécules.

Madame NOWAK

Je souhaite vous présenter le programme mis en place par l'INCa pour permettre un accès aux thérapies ciblées par le biais de plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. L'objectif de ce programme pour lequel l'INCa et la DGOS sont partenaires est d'assurer sur l'ensemble du territoire national une équité d'accès aux tests moléculaires innovants à tous les patients, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge. L'objectif est également de garantir la qualité des tests pour toutes les localisations tumorales. Le programme a débuté en 2006 et, à ce jour, 28 plateformes sont soutenues par l'INCa et la DGOS. Il s'agit de plateformes comprenant plusieurs sites dans les CHU et les CLCC. Le plus souvent, on compte une plateforme par région. Ces plateformes sont pluridisciplinaires et comprennent des pathologistes et des biologistes. Elles ont reçu des subventions de l'INCa au cours de leur structuration, puis des financements de l'Assurance maladie dans le cadre d'enveloppe MIGAC. Le montant total de ces subventions s'est établi, en 2010, à 3,5 millions d'euros pour l'INCa et à 8,5 millions d'euros pour l'Assurance maladie. En outre, depuis 2008, certaines actions spécifiques, comme les tests KRAS, sont financées. Le programme d'accès aux thérapies ciblées est inscrit dans le Plan cancer 2009-2013, en particulier dans sa 21^e mesure, qui prévoit de garantir un égal accès aux traitements et aux innovations.

Différents tests sont réalisés dans ces plateformes : la recherche de la translocation des gènes BCR-ABL dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques — tant pour la détection des transcrits que pour la quantification, qui permet le suivi de la maladie résiduelle —, la recherche de mutations du gène ABL en cas de résistance en vue de prescrire un traitement de seconde ligne, la recherche des mutations de KIT et de PDGFRA dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, la recherche de l'amplification de HER2 dans le cancer du sein et dans le cancer gastrique pour la prescription du trastuzumab, la recherche des mutations du gène KRAS dans le cancer colorectal en vue de la prescription d'anti-EGFR et, enfin, la recherche des mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon en vue de la prescription des inhibiteurs de l'EGFR.

Je voudrais, à titre d'exemple, vous présenter les actions menées dans le cadre de ce programme concernant le cancer colorectal, suite à la délivrance, en 2008, d'une autorisation de mise sur le marché de l'Erbix et du Vectibix pour les patients présentant un gène KRAS non muté, dont le nombre est estimé à 20 000 par an. En contrepartie d'un financement spécifique, les plateformes se sont engagées à effectuer le test de recherche des mutations du gène KRAS pour tous les patients concernés et sans contrepartie financière, et à dédommager les cabinets d'anatomo-pathologie pour

le désarchivage et l'envoi des lames. A la fin 2009, 18 000 tests avaient été effectués, dont plus de 60 % avec des prescriptions extérieures. La couverture du territoire est donc complète.

L'histoire s'est répétée, en 2009, pour le gefitinib. L'INCa a octroyé un financement spécifique aux plateformes, en contrepartie de la réalisation du test de mutation de l'EGFR pour tous les patients et sous les mêmes conditions que pour le test de recherche des mutations du gène KRAS. En 2010, plus 16 000 tests ont été effectués. Il a été constaté que 10,3 % des patients présentent un gène EGFR muté, ce qui est conforme aux données de la littérature. De nouveau, le taux de prescriptions extérieures se monte à 60 %, ce qui montre une couverture du territoire satisfaisante. Le pourcentage de résultats non interprétables, de 5,7 %, est faible. Enfin, le délai de rendu du résultat à compter de la réception du prélèvement par la plateforme, qui est de dix jours, est compatible avec la prise en charge thérapeutique.

L'INCa ne se préoccupe pas seulement du nombre de tests réalisés, il s'intéresse également à leur qualité. Un document de bonnes pratiques pour la recherche de mutations somatiques a ainsi été publié sur le site internet de l'INCa, et un programme d'évaluation externe de la qualité, qui concerne sera mis en place en 2011 après publication d'un appel d'offres.

Afin d'anticiper le développement d'un grand nombre de thérapies ciblées, l'INCa a mis en œuvre, à la fin de l'année 2010, un programme pour la détection prospective des biomarqueurs tumoraux émergents du cancer du poumon, du cancer colorectal et du mélanome. Notre but est de rechercher les biomarqueurs pour lesquels des essais cliniques sont en cours dans des sous-populations de patients déterminées par ces biomarqueurs. Concernant le mélanome, ces biomarqueurs sont les mutations BRAF et C-KIT. Le but final est d'anticiper la mise sur le marché des thérapies ciblées.

Monsieur VITTECOQ

Merci beaucoup pour cette présentation de ce programme.

Madame la représentante de la Ligue nationale contre le cancer, qui représentez les malades, quelles sont vos réflexions ?

La représentante de la Ligue nationale contre le cancer

L'efficacité et la sécurité du vemurafenib me paraissent satisfaisantes, de même que les conditions de l'ATU de cohorte. Dans le cas du mélanome, les ressources thérapeutiques sont très restreintes. Cette thérapie ciblée est une vraie opportunité pour les patients porteurs de la mutation BRAF V600E.

Monsieur VITTECOQ

La restriction de l'ATU aux patients pour lesquels le traitement de première ligne a échoué constituera sans doute une difficulté, car certains patients voudront recevoir du vemurafenib comme traitement de première ligne.

Evaluateur de l'Afssaps

Pour les traitements de première ligne, il faut favoriser les essais cliniques. Si les résultats sont très prometteurs, nous pourrions éventuellement étendre l'ATU.

Monsieur VITTECOQ

Je partage cet avis. Les ATU ne doivent pas perturber les essais thérapeutiques. La restriction des ATU nécessite néanmoins de faire preuve de pédagogie auprès des patients, ceci s'est vérifié dans le cas du VIH. La Ligue nationale contre le cancer sera notre partenaire dans cette œuvre pédagogique.

La représentante de la Ligue nationale contre le cancer

Des ATU nominatives pourront être obtenues.

Monsieur VITTECOQ

Leur nombre sera certainement très restreint.

Evaluateur de l'Afssaps

Même si nous délivrons une ATU de cohorte aujourd'hui, il faudra un certain délai avant que le vemurafenib ne soit prescrit — car il faut notamment entre trois semaines et un mois pour concevoir l'étiquetage du produit. Dans l'attente, les ATU nominatives seront ouvertes dès la fin de cette commission. Ces ATU seront soumis au même protocole que celui décrit pour l'ATU de cohorte. Cependant, je ne crois pas qu'il soit judicieux aujourd'hui de délivrer une ATU nominative pour un traitement de première ligne.

Monsieur MARININCHI

Je félicite Madame Belorgey et l'Agence pour les travaux qu'elles mènent depuis des années dans ce domaine. Nous offrons à la population française des biens de santé à toute la population de façon équitable. Le dispositif des ATU, et notamment des ATU de cohorte, permet l'accès le plus équitable et le plus rapide aux nouveaux médicaments, tout en restant contrôlé.

Il faut souligner que le vemurafenib ne concerne que les malades porteurs d'une mutation V600E. L'INCa a fourni une cartographie des mutations. L'AFSSAPS poursuivra son action en faveur de la participation aux essais thérapeutiques, qui constituent une alternative aux ATU pour l'accès aux nouvelles classes de molécules ciblées.

Il faut enfin souligner que le délai entre la découverte d'une mutation et l'application thérapeutique n'a jamais été aussi bref que dans le cas du vemurafenib, puisque la mutation BRAF n'a été découverte que voici trois ans et demi.

N'oublions que l'ATU ne doit substituer pas à l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Nous subissons de fortes pressions pour un élargissement de l'accès aux nouvelles classes de molécules, mais l'ATU doit rester sous surveillance étroite.

Concernant le financement des ATU, celui-ci a fait l'objet de contestation voici quelques années. Mme Belorgey a fortement insisté auprès de la firme pour que celle-ci propose le vemurafenib à titre gratuit.

Monsieur BERGMANN

Rappelons que l'ATU ne peut bénéficier qu'aux patients pour lesquels il n'existe aucune alternative thérapeutique. Or un nouveau médicament, l'ipilimumab, sera disponible très prochainement pour la même indication — sans tenir compte de la mutation —, les mêmes patients et la même ligne de traitement. Or il faut favoriser les médicaments qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. La délivrance de vemurafenib à un patient n'est-elle pas déloyale vis-à-vis du laboratoire qui produit l'ipilimumab ?

Evaluateur de l'Afssaps

L'autorisation de mise sur le marché de l'ipilimumab n'a pas encore été délivrée. Lorsqu'elle le sera, nous réviserons l'ATU de cohorte du vemurafenib.

Monsieur PRUGNAUD

Les pharmaciens hospitaliers devront procéder à des vérifications lorsqu'ils délivreront le vemurafenib. Concernant la contraception, nous nous trouverons dans la même situation que pour d'autres médicaments tels que le thalidomide. Avez-vous discuté avec la firme produisant le vemurafenib du type de document qui sera rendu disponible pour effectuer une bonne dispensation auprès des patients ? Les pharmaciens auront-ils connaissance des résultats du test de mutation du BRAF ?

Evaluateur de l'Afssaps

Le rôle du pharmacien, que je n'ai pas mentionné, est très important dans une ATU. Le vemurafenib ne sera délivré que par les pharmacies hospitalières. Tous les documents que j'ai évoqués seront adressés au pharmacien comme au médecin prescripteur. La mutation du gène BRAF sera vérifiée par le médecin prescripteur.

La représentante de la Ligue nationale contre le cancer et Madame NOWAK quittent la séance.

Madame BONGRAND

Pourquoi les dermatologues ne figurent-ils pas sur la liste des médecins autorisés à prescrire le vemurafenib ?

Monsieur BEDANE

Les dermatologues possédant une compétence en oncologie seront autorisés à prescrire le vemurafenib.

Par un vote à main levée, la Commission d'autorisation de mise sur le marché sur prononce en faveur d'une ATU de cohorte du vemurafenib à l'unanimité moins deux abstentions.

V. Dossiers étudiés par le groupe de travail Condition de prescription et de délivrance n°72 du 14-03-11

1. Gilenya

Evaluateur de l'Afssaps

Monsieur BERGMANN, qui se trouve en situation de conflit d'intérêts pour ce dossier, a quitté la salle.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous sommes appelés à débattre des conditions de prescriptions et de délivrance d'un nouveau médicament dans le traitement de la sclérose en plaques, le Gilenya, dont le principe actif est le fingolimod. Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché centralisée le 17 mars 2011.

Dans l'arsenal thérapeutique de la sclérose en plaques, on trouve :

- trois interférons bêta-1a ou bêta-1b approuvés en 1995 et dont la prescription est réservée aux neurologues de ville ou hospitaliers ;
- la Copaxone, qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché nationale depuis mars 2004, et dont la prescription est également réservée aux neurologues de ville ou hospitaliers ;
- l'Elsep, qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché depuis octobre 2003 ; traitement de dernière ligne, en réserve hospitalière, sa prescription est réservée aux neurologues hospitaliers et nécessite un accord de soin ;
- le Tysabri, dont le principe actif est le natalizumab et qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché centralisée en juin 2006 ; médicament en réserve hospitalière, sa prescription est réservée aux neurologues hospitaliers et nécessite deux accords de soin.

Les interférons bêta sont indiqués en première ligne dans la sclérose en plaques de forme rémittente ou lors d'un premier évènement démyélinisant survenant chez un patient pour lequel on considère que le risque de développer une sclérose en plaques est très élevé. L'indication de la Copaxone est identique. Le Tysabri a une indication de traitement de deuxième ligne. Ce médicament a démontré de façon certaine une efficacité importante, mais engendre des effets indésirables graves de lococoéphalites (l'autorisation de mise sur le marché délivrée aux Etats-Unis a été suspendue). Il a donc été restreint aux patients atteints d'une forme très active de la sclérose en plaques — deux poussées dans l'année précédente associées à d'autres critères IRM — ou pour lesquels le traitement de première ligne, les interférons bêta, avait échoué.

L'indication du fingolimod a également été restreinte aux patients souffrant d'une forme très active de sclérose en plaques. Elle est identique à celle du Tysabri. Le fingolimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, sa cible pharmacologique étant les lymphocytes. Il retient les lymphocytes CD4, CD8 et B dans les ganglions lymphatiques. Son efficacité a été démontrée par deux études de phase III, l'une versus placebo, l'autre versus interférons bêta. L'étude contre placebo a montré une réduction de moitié des poussées et un ralentissement statistiquement significatif de la progression du handicap. La seconde étude de phase III a démontré que l'efficacité

du fingolimod était supérieure à celle de l'interféron bêta-1a Avonex sur le critère du taux annuel de poussée. En revanche, cette supériorité d'efficacité n'a pas été démontrée pour le critère du handicap. Il faut noter que cette étude n'a duré qu'un an, alors qu'on démontre habituellement l'efficacité d'un traitement par une étude de deux ans — ce qui était le cas de l'étude versus placebo.

Les données de sécurité ont été recueillies auprès de plus de deux mille patients. Les effets indésirables suivants ont été constatés :

- une lymphopénie réversible, liée à l'effet pharmacologique du fingolimod ;
- une neutropénie ;
- des infections, observées dans le programme d'étude clinique ; il s'agissait notamment d'infections respiratoires, mais également, dans deux cas, d'infections à herpès virus dont l'évolution a été fatale ;
- des bradycardies transitoires, survenues chez moins de 1 % des patients ;
- des augmentations contrôlables de transaminases ;
- des œdèmes maculaires, survenus chez moins de 1 % des patients.

De plus, il n'est pas exclu que le fingolimod induise un risque de cancer, trois cas de lymphome ayant été observés dans le programme d'étude clinique. Enfin, le fingolimod présente un risque potentiel de tératogénicité, sachant qu'il concerne le plus fréquemment des femmes en âge de procréer. La prise de fingolimod nécessitera donc une contraception efficace.

Les patients devront être surveillés à l'hôpital dans les six heures suivant la première prise de fingolimod, en raison de la bradycardie transitoire qu'il peut induire. En outre, durant leur traitement, les patients devront bénéficier d'une surveillance cardiovasculaire, de bilans ophtalmologiques après trois ou quatre mois de traitement. Enfin, avant le début de leur traitement, les femmes devront subir un test de grossesse.

Le groupe des conditions de prescription et de délivrance propose, pour le fingolimod, une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie, ce médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement. Il préconise également que la première administration s'effectue à l'hôpital.

Il faut souligner, en conclusion, que le Gilenya est le premier traitement par voie orale de la sclérose en plaques, les autres traitements disponibles étant administrés par injection sous-cutanée ou intramusculaire, ou par perfusion.

Monsieur VITTECOQ

Je suggère que nous demandions l'avis de M. Bakchine, membre de la Commission d'autorisation de mise sur le marché et du groupe de Neurologie.

Evaluateur de l'Afssaps

Ce groupe a été consulté au cours de la procédure européenne. Il s'est réuni en présence de représentants des associations de patients.

Monsieur LECHAT

Nous étions rapporteurs du dossier du fingolimod au CHMP. Le CHMP a débattu du libellé de l'indication de ce produit par rapport au Tysabri. Il s'agit d'un traitement efficace, mais dont le profil de sécurité suscite l'inquiétude en raison des complications infectieuses et potentiellement tumorales. Dans la mesure où la sclérose en plaques est une maladie grave et où le fingolimod représente une avancée thérapeutique importante, ce produit a été autorisé pour une indication très similaire à celle du Tysabri — produit qui induit des leucoencéphalites. La Commission d'autorisation de mise sur le marché est appelée à débattre des conditions de prescription et de délivrance du fingolimod en France, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché centralisée.

Monsieur BAKCHINE, par liaison téléphonique

Le fingolimod présente deux intérêts : il s'agit d'un médicament à usage oral, ce qui est source de confort dans une pathologie chronique, et, surtout, il s'agit d'un médicament efficace — d'une efficacité très supérieure à celle des interférons.

Cependant, il induit des risques qui ont été clairement identifiés. Le fingolimod présente en effet des risques cardiologiques lors de l'induction du traitement. Ces risques semblent toutefois aisément contrôlables. De plus, il faut éviter certaines associations médicamenteuses. D'autres risques sont moins contrôlables et nécessitent, pour cette raison, une surveillance : les risques infectieux et les risques de développement carcinologique. Concernant ces derniers, il faut toutefois noter que les données examinées par l'EMA montrent qu'ils sont peu nombreux et peu fréquents. Le risque de PML ne s'est pas encore réalisé, alors que des cas ont été observés chez des patients sous natalizumab. Le profil de sécurité du fingolimod est plus complexe à analyser que celui des interférons. En effet, les risques d'effet indésirable qu'il induit sont plus nombreux.

Compte tenu de ces risques, l'EMA a proposé que, dans un premier temps, le fingolimod soit autorisé avec la même indication que le natalizumab, c'est-à-dire qu'il soit utilisé comme traitement de seconde ligne, après l'échec d'un traitement par interférons.

Concernant le positionnement du fingolimod dans l'arsenal thérapeutique, on considèrera deux situations : les patients naïfs de traitement de seconde ligne, c'est-à-dire les patients qui n'auront jamais reçu de natalizumab, et les patients qui auront déjà reçu un tel traitement. Concernant les seconds, il faut noter que le risque de survenue d'une PML chez les patients traités par natalizumab augmente de façon importante après deux ans de traitement et que, par conséquent, la demande de remplacement du natalizumab par le fingolimod sera très forte. Concernant les premiers, les patients qui échappent à un traitement de seconde ligne bien conduit ou dont la maladie présente un caractère grave dès son début, il est difficile de savoir quel produit, du fingolimod ou du natalizumab, leur sera prescrit. Il me semble probable, cependant, que le fingolimod sera prescrit en priorité, puisque, contrairement au natalizumab, il est administré par voie orale et que, en l'état actuel des connaissances, il induit un risque de PML moins élevé que le natalizumab. Il est donc possible que les cliniciens prescrivent d'abord du fingolimod avant, éventuellement, de prescrire du natalizumab.

Or nous ne disposons d'aucune donnée sur les risques que présentent l'administration successive de fingolimod et de natalizumab ou, inversement, l'administration successive de natalizumab et de fingolimod.

Il faut souligner, en conclusion, que les patients traités par fingolimod devront être surveillés, en raison du profil immunologique particulier de ce produit et des risques cardiologiques encourus à l'induction du traitement. Il serait judicieux de placer le fingolimod en réserve hospitalière.

Monsieur VITTECOQ

La Société Française de Neurologie fera-t-elle des recommandations ?

Monsieur BAKCHINE

A ma connaissance, la Société Française de Neurologie n'envisage pas de formuler de recommandations quant au fingolimod. Il serait souhaitable, en revanche, que le groupe de l'AFSSAPS chargé du Tysabri se saisisse du dossier du Gilenya.

Nous ne possédons, actuellement, que des données relatives à des patients naïfs de traitement par natalizumab. Or le fingolimod sera également prescrit à des patients ayant déjà reçu du natalizumab. Il serait souhaitable que les patients se trouvant dans cette situation fassent l'objet d'une surveillance. Après en avoir discuté, les neurologues formulent le souhait de disposer d'un observatoire permettant de recueillir les données de façon approfondie. Les centres sclérose en plaques ont enregistré tous leurs patients dans la base de données EDMUS, gérée par le Projet Confavreux à Lyon. Plus de la moitié des patients traités par Tysabri sont enregistrés de cette base de données, et cette proportion sera bientôt de 75 %. Les centres sclérose en plaques pourraient surveiller les patients traités par Gilenya, au moins en recueillant les événements indésirables les concernant.

Monsieur VITTECOQ

Si aucune recommandation n'est formulée par la Société Française de Neurologie, le groupe Neurologie et le groupe Tysabri doivent se prononcer.

Monsieur BAKCHINE

La question concerne en premier lieu la communauté des spécialistes de la sclérose en plaques. Notre principale préoccupation est que de nombreux patients demandent à être traités par Gilenya, en raison du confort que représente la prise orale de ce médicament.

Monsieur VITTECOQ

Le risque sera limité si une institution formule une recommandation.

Monsieur BAKCHINE

Il a été décidé que, dans un premier temps, l'indication du fingolimod serait celle du natalizumab, alors que la firme demandait une indication plus large. Il faudra que l'AFSSAPS, puis les sociétés savantes, formulent des recommandations.

Monsieur VITTECOQ

Il me semble que le traitement par fingolimod doit être réservé aux patients appartenant à la cohorte EDMUS, tant pour l'évaluation du bénéfice que pour l'évaluation du risque.

Monsieur BAKCHINE

Je partage cet avis. Il faudrait le recommander. Si le fingolimod est placé en réserve hospitalière, cette recommandation sera, de fait, respectée, puisque les centres sclérose en plaques sont presque tous membres du réseau EDMUS.

Evaluateur de l'Afssaps

Il est proposé que le fingolimod soit en prescription hospitalière, et non en réserve hospitalière.

Le représentant de la LFSEP

Vous n'avez pas évoqué la position de la FDA, qui a retenu le fingolimod comme traitement en première intention de la sclérose en plaques rémittente. Le représentant de l'EMA a présenté ce médicament comme source de confort. Or certaines études ont montré que de nombreux traitements de fond contre la sclérose en plaques sont abandonnés par les patients du fait de la lassitude que provoquent les injections. On peut donc attendre du fingolimod, du fait de sa prise orale, qu'il ait une efficacité supérieure à celle des autres traitements.

Monsieur VITTECOQ

Certes, le fingolimod représente une avancée thérapeutique, mais nous manquons de données d'utilisation. L'adhérence des patients au traitement n'est pas un élément que nous pouvons à ce jour prendre en compte.

Le représentant de la LFSEP

Pourquoi l'EMA a-t-elle adoptée une position différente de celle la FDA ?

Monsieur BAKCHINE

L'EMA craint l'utilisation trop large d'une molécule insuffisamment connue et dont on peut supposer, en raison de son profil immunologique, qu'elle ait des effets indésirables. L'EMA estime que le fingolimod doit, dans un premier temps, être autorisé pour une indication plus restreinte que celle retenue par la FDA, cette indication pouvant être élargie, après un délai de deux ou trois ans, si les données du plan de suivi de gestion du risque et les données de pharmacovigilance sont rassurantes. Il a semblé à l'EMA que le rapport bénéfice/risque n'était établi que pour les patients auxquels peut être prescrit le natalizumab, c'est-à-dire les patients échappant à un traitement initial bien conduit et les patients souffrant d'une forme très agressive de la sclérose en plaques.

La prise orale représente certes un confort d'utilisation. Il faut rappeler qu'une autre molécule administrée par voie orale, la cladribine, n'a pas été autorisée en raison de son profil de risque

inquiétant. Soulignons qu'une proportion importante de patients observe strictement les traitements administrés par voie parentérale.

La firme a demandé que l'indication du fingolimod soit élargie aux patients sur lesquels les interférons produisent des effets indésirables. Il a semblé préférable à l'EMA de réserver l'indication aux patients qui, après un an de traitement, cessent celui-ci en raison d'effets indésirables sévères — par exemple, de très fortes réactions au point d'injection, des syndromes généraux très importants malgré les traitements symptomatiques. La crainte exprimée par M. Eral que certains patients demeurent sans traitement n'est donc pas fondée.

Le représentant de la LFSEP

Le terme de *confort* n'est pas adapté à la situation. De nombreux patients abandonnent leur traitement par contrainte. Il ne s'agit pas de leur prescrire du fingolimod parce que sa prise est plus confortable que celle des autres traitements, mais parce qu'ils ne prennent plus ces autres traitements. Une étude conduite en 2007 par les professeurs de Seze, Borgel et Brudon a montré que, parmi les 202 patients étudiés, l'oubli et la lassitude étaient le principal motif de la non observance des traitements de fond.

Monsieur VITTECOQ

Je propose qu'un représentant des associations de patients assiste aux réunions du groupe chargé du natalizumab et du fingolimod. Nous devons désormais prendre une décision concernant les conditions de prescription et de délivrance du fingolimod.

Le représentant de la LFSEP est invité à quitter la séance réservée au vote.

Monsieur DOUCET

La première administration en milieu hospitalier suffit-elle à écarter le risque de bradycardie ?

Madame BONGRAND

Il est proposé que la prescription soit hospitalière et qu'elle n'intervienne qu'après la première administration à l'hôpital. Cette première administration doit être suivie d'une hospitalisation de six heures. Cette étape franchie, les patients pourront se procurer le Gilenya auprès des officines.

Il faut noter, et ceci nécessitera notre vigilance, que, le fingolimod étant un immunodépresseur, le traitement par cette molécule devra être suspendu en cas de maladie infectieuse. Or si le traitement est arrêté pendant plus de quinze jours, il faudra de nouveau, à la reprise de celui-ci, que le patient soit placé sous surveillance pendant six heures.

Monsieur VITTECOQ

Il faudra formuler une recommandation concernant les modalités de ré-introduction du médicament après une brève interruption car ceci va arriver dans la vie courante, à l'occasion d'une fièvre par exemple. Passons au vote.

La Commission d'autorisation de mise sur le marché se prononce à l'unanimité en faveur d'une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie.

2. Trobalt

Evaluateur de l'Afssaps

Le Trobalt, dont le principe actif est la rétigabine, a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché centralisée pour l'indication, en association, dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de dix-huit ans et plus. La posologie doit être augmentée progressivement. La dose initiale, qui est de 300 mg par jour en trois prises, est augmentée chaque semaine d'au plus 150 mg jusqu'à atteindre une quantité comprise entre 600 mg à 1 200 mg. Les principaux risques de la prise de Trobalt, suivis dans le cadre d'un plan de gestion de risque européen, sont la rétention urinaire, les hallucinations, les troubles psychotiques (ces risques apparaissent dans le résumé des caractéristiques du produit), la prise de poids, et, potentiellement, le prolongement de l'intervalle QT. La rétigabine tire son efficacité dans le traitement de l'épilepsie de son action sur les canaux potassiques KCNQ2 à KCNQ5.

Monsieur VITTECOQ

J'ai été fortement surpris d'apprendre, en lisant le RCP du Trobalt, que, au cours d'une d'étude chez des sujets volontaires sains, on avait constaté deux cas d'arythmie cardiaque (arrêt cardiaque, asystolie ou tachycardie ventriculaire) dans les trois heures suivant la prise unique de 300 mg de rétigabine, alors que la posologie quotidienne est comprise entre 600 et 1 200 mg. Le RCP précise que les arythmies cardiaques se sont résolues spontanément et que les deux volontaires ont guéri sans séquelles. Il semble toutefois que cette étude ait été menée chez des toxicomanes et non chez des volontaires sains.

Monsieur LECHAT

Les deux cas d'arythmie constatés consistent, pour le premier, en une pause sinusale chez une patiente souffrant déjà d'une dysfonction sinusale et, pour le deuxième, en quelques slaves de tachycardie ventriculaire non soutenues et asymptomatiques. De telles slaves peuvent être enregistrées chez le sujet sain.

Monsieur VITTECOQ

Les cardiologues partagent cet avis, mais le paragraphe du RCP que j'ai évoqué peut provoquer des réactions. Il comporte deux erreurs : d'une part, l'étude n'a pas été menée chez des sujets volontaires sains et, d'autre part, elle ne doit pas être mentionnée au chapitre consacré au surdosage.

Evaluateur de l'Afssaps

Il s'agissait d'un surdosage car la dose n'a pas été augmentée progressivement.

Monsieur VITTECOQ

Ces patients peuvent commettre des erreurs de dosage.

Monsieur LECHAT

Le Trobalt ayant bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché centralisée, nous ne pouvons modifier son RCP.

Monsieur LIEVRE

Des interactions pharmacocinétiques du Trobalt avec d'autres produits peuvent-elles faire craindre des augmentations importantes de concentration plasmatiques ?

Monsieur VITTECOQ

Nous ne pouvons modifier un RCP européen. Cependant, nous devrions être prudents sur les conditions de prescription et de délivrance du Trobalt ? Nous pourrions réserver le Trobalt à la prescription hospitalière.

Evaluateur de l'Afssaps

Nous pourrions proposer que la prescription initiale soit hospitalière. L'épilepsie est une pathologie prise en charge par les spécialistes et le Trobalt a été prescrit, dans l'étude de phase III, à des patients réfractaires bénéficiant déjà de deux ou de trois autres traitements.

Monsieur DETILLEUX

Il n'est pas acceptable de qualifier d'arrêt cardiaque une simple pause sinusale.

Monsieur LECHAT

Le cas évoqué était celui d'une femme souffrant de bradycardie et d'arythmie sinusale qui a été victime d'une pause sinusale de 30 secondes. L'emploi de l'expression *d'arrêt cardiaque* est peut être une erreur de traduction.

Monsieur REVEILLAUD

Quel est le risque de potentialisation du Trobalt avec des produits bêtabloquants et des produits qui modifient l'intervalle QT — par exemple, certains antihistaminiques ?

Monsieur VITTECOQ

Je propose de surseoir à statuer.

Monsieur LECHAT

Il faut que le risque cardiaque induit par le Trobalt soit examiné par des cardiologues.

Evaluateur de l'Afssaps

L'expert en charge du dossier a souhaité une mise en garde concernant l'allongement de l'intervalle QT. Il souhaite également que tous les patients âgés de plus de soixante-cinq ans ou souffrant de pathologies cardiovasculaires bénéficient d'un électrocardiogramme avant le début de leur traitement.

Monsieur VITTECOQ

A-t-il examiné le chapitre du RCP dont nous avons débattu ?

Evaluateur de l'Afssaps

Aucun évènement cardiovasculaire ne s'est produit durant les essais cliniques. Aucun effet cardiovasculaire n'est évoqué dans la rubrique des effets indésirables.

Monsieur VITTECOQ

Je propose que le dossier soit réexaminé par le groupe de cardiologie.

Monsieur LIEVRE

Il semble que se soient produits un syndrome vagal et des arythmies ventriculaires. Celles-ci pouvant être asymptomatiques, il faut réaliser un enregistrement pour les découvrir, et il n'est pas étonnant qu'elles n'aient pas été constatées au cours des essais cliniques.

VI. Dossiers étudiés par le groupe de travail GEI Cardio-Thrombose n°48 du 24/03/11

1. Lipipharm

Monsieur LIEVRE

Je regrette que nous soyons contraints par l'EMA d'inscrire au 5.1 du fénofibrate les résultats obtenus pour deux sous-groupes d'une étude qui ne montre aucun effet significatif sur le critère principal. Ces deux sous-groupes sont formés, pour le premier, de patients dyslipidémiques, et, pour le second, des hommes. L'EMA semble avoir la mémoire courte. A-t-elle oublié que la première autorisation de mise sur le marché centralisée qu'elle a délivrée (pour le Centoxin), sur le fondement des résultats obtenus sur un sous groupe, a dû être retirée après examen des résultats de l'étude demandée par la FDA ?

Monsieur LECHAT

Ce jugement est sans doute un peu sévère. Certes, le dossier comprenait une analyse en sous-groupe, mais également le regroupement des données de morbi-mortalité concordantes pour les patients présentant une forte triglycémie et un faible taux d'HDL. Ces données provenaient de plusieurs études.

Monsieur LIEVRE

Rassembler dans un même sous-groupe les patients de même sexe n'est pas judicieux.

VII. Dossier étudié par le groupe de travail MeDSIT n°25 du 4/11/10

1. Haemate

Evaluateur de l'Afssaps

Aucun membre de la Commission ne se trouve en situation de conflit d'intérêts pour ce dossier.

Evaluateur de l'Afssaps

L'Haemate comporte un facteur VIII de coagulation du plasma humain et un facteur de von Willebrand, le rapport entre les deux facteurs étant de 2,5. Il est indiqué dans le traitement de la maladie de von Willebrand — traitement prophylactique et traitement des hémorragies —, dans le traitement de l'hémophilie A — traitement prophylactique et traitement des hémorragies —, et pour induire une tolérance immune chez les patients atteints d'hémophilie A qui développent des inhibiteurs au facteur VIII.

Dans ces trois indications, l'Haemate bénéficie d'une ATU nominative depuis 2005. Dans ce cadre, une douzaine de patients a été traitée, avec des résultats limités.

Le groupe MeDSIT propose de refuser l'autorisation de mise sur le marché car le dossier est mal construit. Concernant l'hémophilie A, les données proviennent d'études anciennes. En outre, les patients atteints d'hémophilie A n'ont pas été stratifiés selon le degré de leur maladie, les patients ayant déjà reçu des facteurs VIII n'ont pas été distingués des autres, et les résultats ne sont pas probants. Concernant la maladie de von Willebrand, il faut noter que tous les patients atteints de cette maladie ne souffrent pas d'un déficit en facteur VIII, et leur apporter du facteur VIII exogène stabilisé par la molécule de von Willebrand peut induire des incidents thromboemboliques. Concernant la réduction de la tolérance immune, les données sont médiocres et peu nombreuses — elles proviennent de deux études menées respectivement chez dix et neuf sujets.

Enfin, il existe, en France, des alternatives thérapeutiques à l'Haemate — facteurs VIII, facteur de von Willebrand humain, combinaison des deux.

Madame DENNINGER

Le groupe de travail Biotechnologies a rendu un avis défavorable à l'autorisation de mise sur le marché d'Haemate, en raison des insuffisances du dossier. En outre, les indications d'Haemate ne

sont pas conformes aux recommandations actuelles en matière de traitement de l'hémophilie. Dans la mesure où il existe des concentrés de facteur VIII purifié, les patients hémophiles ne doivent pas être traités par un produit contenant du facteur Willebrand. En outre, la fabrication d'Haemate ne comporte qu'une seule étape de sécurisation virale — une pasteurisation, alors que d'autres produits disponibles subissent des étapes supplémentaires d'inactivation virale. De même, il n'est pas recommandé de traiter systématiquement par facteur VIII associé les patients atteints d'une maladie de von Willebrand.

Evaluateur de l'Afssaps

L'ATU de l'Haemate ne concerne que l'induction d'une tolérance immune.

Monsieur VITTECOQ

Si nous refusons l'autorisation de mise sur le marché, l'ATU sera caduque.

Evaluateur de l'Afssaps

La seule indication de l'Haemate pourrait être le traitement des patients, peu nombreux, présentant un défaut de facteur VIII et un défaut de facteur de von Willebrand. Cependant, aucun résultat n'est disponible pour ces patients, puisque l'effectif des études n'a pas été stratifié.

Madame DENNINGER

Signalons que nous avons rendu un avis favorable à la modification des spécifications de l'Orgaran, dont le principe actif est le danaparoiide sonique. Cette modification était attendue depuis plusieurs années, la composition du médicament ayant subi des évolutions — qui n'ont pas modifié le risque hémorragique.