

VERBATIM

Commission d'AMM du 27 septembre 2012

La séance est ouverte à 9 heures et 8 minutes.

M. VITTECOQ : Quels sont les liens d'intérêts de la séance ?

Evaluateur de l'ANSM : Nous avons le quorum. Je projette les liens d'intérêts qui ont été décelés avant la séance. Je les rappellerai au fur et à mesure.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 17 au 20 septembre 2012**

M. LECHAT : C'est la dernière fois que je vous fais le retour du CHMP. Vous savez que je change de position, de statut. Je retourne à l'Assistance Publique (AP-HP).

Je reste, jusqu'en décembre, membre avec M. DEMOLIS au CHMP pour assurer une bonne transition mais je ne viendrai plus, a priori, vous faire le retour. Ce sera M. DEMOLIS qui le fera.

On a un certain nombre de produits suite au dernier CHMP.

Le premier est Constella (linaclotide). C'est un peptide, agoniste de la guanylate cyclase intestinale qui a eu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le syndrome du côlon irritable pour réduire les symptômes de douleurs abdominales et de constipation.

Il y a eu un débat sur le lien entre l'effet sur le transit intestinal et la douleur. Est-ce que la réduction de la douleur est due à l'effet entre guillemets laxatif ? Il y a bien une dissociation entre les deux. On a les deux effets (l'effet antidouleur et l'effet facilitant le transit intestinal) qui sont bien distincts.

Cette AMM a finalement été donnée dans cette indication.

Le deuxième produit qui est assez important à mes yeux est Eylea. C'est le successeur, le similaire de Lucentis dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). L'aflibercept est un anticorps anti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) administré par voie intravitréenne dans la DMLA chez le sujet âgé. Il a été comparé à Lucentis (ranibizumab). Dans aflibercept versus ranibizumab, il a bien démontré sa non-infériorité thérapeutique.

L'intérêt de ce produit et de ce dossier a été de tenter de proposer un espacement des administrations. La question qui reste posée dans le traitement de la DMLA avec ces anti-VEGF est : combien de temps il faut traiter et comment ? Quelle est la fréquence des administrations ?

Ils se sont calqués sur l'AMM de Lucentis pour faire le développement mais avec une administration tous les mois pendant les trois premiers mois ensuite une administration tous les deux mois pendant la première année. Pendant la deuxième année, c'était un petit peu le flou dans la mesure où il y a eu plusieurs schémas d'administration proposés. En gros, on demande à la firme de faire une étude complémentaire après l'AMM pour comparer, pendant la deuxième année, la fréquence d'administration systématique tous les deux mois à une fréquence d'administration basée sur l'examen de l'évolution des lésions oculaires par l'ophtalmologiste tous les deux mois. L'objectif est de savoir si on pourrait avoir une absence d'injection si la maladie n'évolue pas et ainsi espacer les injections.

En gros, l'idée est d'espacer les injections pour le confort du patient. Si on peut avoir une injection tous les trois mois plutôt que tous les deux mois, voire tous les mois, ce serait bien.

On a posé la question de savoir si certains patients qui avaient une maladie très évolutive pouvaient être traités plus fréquemment. Là, il n'y a pas eu suffisamment de données pour pouvoir guider la fréquence des administrations en fonction de l'évolutivité de la maladie. C'est la raison pour laquelle on reste sur ce schéma proposé qui est similaire à Lucentis pour l'instant, avec demande d'études complémentaires d'efficacité. Ce sont même les premières. On va faire une vraie étude d'efficacité comparant différents rythmes d'administration.

M. LIEVRE : Actuellement, avec ranibizumab, l'espacement est beaucoup plus grand que ce que peut laisser supposer l'AMM.

M. LECHAT : Toutefois, ce n'est pas dans l'AMM. C'est bien là le problème. En pratique, déjà dans les mœurs, l'espacement des doses ne correspond plus à l'AMM initiale de Lucentis ; ce qui a compliqué un petit peu le dossier. Eylea a dû se comparer à Lucentis dans les conditions de son AMM qui ne sont plus celles de la vraie vie.

M. LIEVRE : De plus, dans Lucentis, la réinjection après les trois premiers mois doit être pilotée par l'évolution de l'acuité visuelle. Personne ne le fait.

Maintenant, les ophtalmologistes utilisent l'*Optical Coherence Tomography* (OCT), le suivi des lésions de la sous-rétinienne, pour déclencher les injections.

M. LECHAT : En principe, c'est pendant la deuxième année. Pendant la première année, normalement, c'est tous les deux mois. C'est systématique. Ce que vous dites illustre le flou de la situation. La pratique a dérivé par rapport à l'AMM initiale.

M. VITTECOQ : Le conditionnement est complètement adapté ?

M. LECHAT : Oui, c'est le même que pour Lucentis. Ce sont des seringues pré-remplies.

M. VITTECOQ : Il est déjà aux Etats-Unis ? En gros, ce n'est pas le sujet de la commission mais on a une idée du prix ?

M. LECHAT : Non, aucune. Vous savez, on ne donne pas dans les finances.

Ensuite, Nexobrid a été un dossier assez difficile. C'est le traitement des escarres, des brûlures. Il est basé sur des enzymes protéolytiques. L'administration se fait par pansement d'enzymes protéolytiques.

C'était particulièrement difficile à suivre. C'est vraiment très spécialisé comme domaine. Le débat était : quel bénéfice tirer, d'une part, en évitant les interventions chirurgicales pour enlever les escarres, ensuite, en réduisant en même temps la durée de cicatrisation totale et la nécessité d'autogreffe de cellules cutanées ?

Globalement, le médicament a réduit la nécessité d'excision chirurgicale sans véritablement le démontrer. C'est cela que l'on peut retenir. Il y a eu vraiment des débats d'avis positifs, négatifs. On a été négatifs très longtemps. Ce n'est qu'au dernier CHMP que la firme est venue. On a dit : « Finalement, on va faire confiance aux spécialistes et aux gens qui sont sur le terrain pour traiter ». Il y en a qui venaient nous dire : « Oui, ça marche. Ça facilite l'excision des escarres sans intervention chirurgicale même si ça ne raccourcit pas tellement la durée d'hospitalisation ni la durée de la cicatrisation finale ». C'était un peu difficile à suivre. Dans ces domaines extrêmement spécialisés, vous avez un mélange de stratégies par patient en fonction de l'étendue des lésions.

Le dossier a bénéficié d'un a priori favorable chez ces patients qui sont effectivement dans un état très grave, qui n'ont pas grand-chose à part le traitement chirurgical.

En pratique, le positionnement de ce traitement évoluera. En fonction de la mise en pratique sur le terrain, on verra ce que l'on pourra faire.

M. VITTECOQ : Il y a un usage sur les brûlés. Le marché des escarres est important. On peut craindre que cela aille vers d'autres indications d'escarres.

Je ne sais pas si ça marche. De toute façon, ce serait bien.

M. LECHAT : A ce moment-là, il faut qu'il y ait des études dans les escarres d'immobilisation mais pas uniquement chez les brûlés.

Ensuite, on a Picato (ingénol mébutate). C'est une nouvelle substance dans le traitement de la kératose actinique qui a eu son AMM. Il y a eu pas mal d'études cliniques faites. Elles ont montré une bonne efficacité sur la réduction et la disparition des lésions de kératose actinique dont le risque est l'évolution maligne.

On a demandé à la firme un complément d'informations sur la réadministration. L'intérêt de ce traitement est qu'il est court (sur deux ou trois administrations) par opposition au traitement standard où les prises de

traitement sont longues. En gros, nous ne savons pas s'il y a maintien d'efficacité ou récurrence si l'on répète les administrations au fur et à mesure. Quelle est la sécurité ?

On demande également à la firme une étude complémentaire sur la répétition des administrations en cas de récurrence.

Ensuite, nous avons des extensions d'indication. Eliquis (apixaban anti-xa) est le troisième qui vient dans le traitement et la prévention des complications thromboemboliques de la fibrillation auriculaire en plus de Pradaxa (dabigatran) et de Xarelto (rivaroxaban).

Il y a eu une tentative d'harmonisation de ces trois RCP. En fait, c'est la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire avec au moins un facteur de risque de complications.

Dans le dossier, il y avait une réduction des complications hémorragiques graves par rapport à la warfarine. L'efficacité est tout à fait satisfaisante, voire supérieure.

Ensuite, on a une extension d'indication de l'Avastin dans le cancer de l'ovaire avec principalement, une prolongation du temps de survie sans progression de quatre mois à peu près mais sans augmentation de la survie.

C'est un problème assez classique.

L'indication est le traitement des patients adultes après la première rechute. Il est indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine chez des patients qui avant n'ont pas reçu de traitement à part les différents inhibiteurs de VEGF. Là encore, il s'agit d'une indication assez ciblée pour les cancérologues.

M. ALBIN : Une deuxième indication. Ils ont eu, en fin d'année 2011, l'indication dans la première ligne (stade III et plus). Là, ils obtiennent une autre indication, qui est dans la rechute du cancer de l'ovaire a priori platine sensible, dans les six mois qui suivent.

M. LECHAT : Pour Cialis, il s'agit d'une extension d'indication dans les traitements des symptômes de l'adénome prostatique avec ou sans dysfonction érectile.

Ensuite, on a toute une série de gliptines soit seules soit en association avec la metformine :

- Komboglyze (saxagliptine) avec la metformine ;
- Trajenda (linagliptine) ;
- vidagliptine avec la metformine et
- vidagliptine seule.

Tout cela contribue à une harmonisation des libellés d'AMM pour toutes les gliptines et pour toutes les associations avec la metformine. C'est pareil, c'est-à-dire, soit :

- en monothérapie (la metformine ne peut pas être utilisée ou est contre-indiquée) ;
- en association avec la metformine (la metformine ne suffit pas) ;
- en triple association avec un sulfamide ; et enfin
- en combinaison avec l'insuline (le traitement, le régime et l'insuline seule ne suffisent pas).

En fait, on a toutes les possibilités thérapeutiques.

Ensuite, on a des extensions pédiatriques pour Viread (ténofovir) avec la problématique – M. VITTECOQ a dû suivre cela de près – de la toxicité rénale et osseuse chez l'enfant, c'est d'autant plus préoccupant. Ce n'est pas la toxicité rénale d'une manière générale. Ce sont des problèmes de tubulopathie (syndrome de Fanconi). Le problème de la réversibilité de cette toxicité rénale n'est pas très clair. On n'a pas suffisamment de données pour savoir si c'est réversible.

Par conséquent, il y a là tout un problème de surveillance de cette toxicité.

Il y a eu un certain nombre de débats sur la toxicité osseuse. En fait, c'est un risque de déminéralisation. Lors de la croissance de l'enfant, cela peut avoir un impact. On ne sait pas très bien comment résoudre cela. La mesure de la densité osseuse n'a pas paru très pertinente.

L'idée a été de dire que l'indication du ténofovir doit être réfléchi multidisciplinairement pour les enfants atteints du sida pour justement traiter et monitorer ces éventuelles complications rénales et osseuses. L'approche multidisciplinaire a été fortement recommandée.

Il y a un dernier dossier sur lequel je n'ai pas énormément d'informations. Je n'ai pas eu le temps de m'y replonger. C'est Votubia (everolimus). C'est une extension d'indication dans l'angiomyolipome rénal associé à la sclérose tubéreuse. Ce n'est pas une maladie très fréquente. En fait, c'est une indication qui est surtout basée sur une réduction de la taille de la tumeur avant chirurgie.

Il n'y a pas eu d'arbitrage. Le débat sur Qsiva (dossier de l'association phentermine / topiramate) sera conclu au prochain CHMP. Il y aura une communication.

Je ne suis plus directeur d'évaluation ici. Par conséquent, je change de lien avec l'Agence. En gros, je reste comme expert représentant au CHMP jusqu'en décembre.

M. BERGMANN : On a l'impression qu'il y a beaucoup de produits assez complexes et subtils avec une petite efficacité clinique. Là, par exemple, c'est le concentré d'enzymes protéolytiques. On l'a vu sur des médicaments pour une maladie exceptionnelle du cholestérol, pour lesquels le travail d'usure de la firme paie toujours. On a l'impression qu'au début, on dit non. Ensuite, on y retourne plusieurs fois. A la fin, elle gagne toujours. Est-ce que cette impression est vraie ?

M. LECHAT : Elle est vraie mais ils ne gagnent pas toujours.

M. BERGMANN : Il y en a qui perdent ?

M. LECHAT : Oui. Vous avez raison mais ce n'est pas du 100 %. On refuse des dossiers tout de même. Je pourrai effectivement faire le bilan sur les trois dernières années pour voir un peu comment cela se passe. Toutefois, vous avez tout à fait raison. Par exemple, Nexobrid est vraiment typique. Il y a du pour et du contre dans le dossier. Vous avez du bénéfice sur certains paramètres cliniques. C'est extrêmement difficile quand vous n'êtes pas spécialiste du traitement de ces patients-là et quand vous avez des avis divergents de spécialistes. C'est vrai que si les firmes s'accrochent, elles augmentent leur chance de réussite. Là, vous aviez un avis divergent entre le pays rapporteur et le pays corapporteur. C'est très fréquent.

M. BERGMANN : La règle du critère principal d'évaluation existe toujours ?

M. LECHAT : Typiquement, non. Le critère d'évaluation n'était pas rempli. On a répondu négativement parce que seuls les critères secondaires étaient positifs. Les critères principaux n'étaient pas remplis malgré un bénéfice thérapeutique potentiel sur un certain nombre d'autres éléments. Nous prenons l'ensemble du dossier mais pas uniquement le critère principal. Quand il n'y a aucune discussion, nous affinons. En exemple, prenons apixaban dans la *Fanconi Anemia* (FA). Comme les autres, ça marche. Il y a des avantages. Les essais sont assez solides. Les bénéfices par rapport à la warfarine sont clairs. On discute sur le libellé. On peaufine sur le RCP. Dès le début, on savait qu'on allait dire oui.

Pour Nexobrid, on savait dès le début qu'on allait dire non. Ensuite, cela a changé. On pensait que dès le début, on dirait non. En gros, quand vous avez divergence d'appréciation entre les deux rapporteurs, cela signifie que le dossier est difficile. Les essais sont partiellement concluants dans un sens ou dans l'autre. Les normes évoluent. Un dossier dure plusieurs années (au moins cinq ans). Par conséquent, ce qui est vrai quand vous démarrez ne l'est plus forcément à l'arrivée. L'avis scientifique est donné. Si la firme ne l'a pas suivi complètement, elle a raison ou elle a tort mais c'est l'arrivée qui compte.

C'est pour cela que les firmes ont intérêt à ce que l'avis ne soit pas complètement tranché. Si elles ont un bénéfice partiel sur des maladies où les traitements ne sont pas satisfaisants, où il y a un besoin thérapeutique, elles peuvent aboutir effectivement à un résultat favorable avec une restriction des conditions d'AMM.

On est souvent embarrassé de priver des patients. L'exemple type est le Bronchitol. J'étais rapporteur du Bronchitol dans la mucoviscidose. Bénéfice sur le VEMS : 5 % du VEMS. Quelle est la signification thérapeutique clinique ? Dans le dossier, il a été impossible d'avoir suffisamment de données sur l'évolution de la maladie et sur la fréquence des aggravations. Par conséquent, on a été négatif. Là, même le rapporteur et le corapporteur ont été d'accord. Il y a eu de la résistance entre guillemets de la part des représentants de patients qui sont notamment montés au créneau. Ils ont dit : « Non, on en a besoin. On en veut dans la mucoviscidose ». L'addition des petits bénéfices a fait que l'on a fini par accepter. On a dit : « D'accord, il y a un petit doute mais ce sont des enfants. En plus, ce sont des malades graves. On ne veut pas les en priver ». Toutefois, on verra avec le recul dans cinq ans si on aura eu raison ou tort ; d'où l'intérêt du suivi.

La mise en place du PRAC constitue vraiment un renforcement de la surveillance de l'évaluation post-AMM, c'est-à-dire un *monitoring* des essais que l'on demande à être faits. Jusqu'à présent, le suivi post-AMM des études demandées est un peu flou et un peu faible.

Il faut pouvoir suivre ce qui se passe après l'AMM et éventuellement ajuster. Pour Nexobrid, c'est un peu le même cas. Pour Bronchitol dans la mucoviscidose, on va voir. C'est très dynamique comme processus au sens que cela peut et doit changer dans le temps.

Il faudrait que l'on puisse renforcer l'ajustement des AMM sur la fonction temps. Regardez Lucentis. Ils changent la pratique. On ne sait plus ce qu'il faut faire. On est dans la difficulté. Comment voulez-vous que l'on compare le nouveau dossier avec l'AMM d'il y a je ne sais combien de temps ? Elle n'est plus en pratique.

M. VITTECOQ : Pour Lucentis, l'AMM était il y a six, sept ans ?

M. LIEVRE : Je crois que c'était en 2007.

M. VITTECOQ : C'était le premier dans la DMLA. Il faut être clair. C'était une maladie de connaissance récente, très grave et embêtant beaucoup. Une franche innovation sur laquelle on était de toute façon obligé de procéder avec des données à relativement court terme. Après, on est débordé par la vraie vie. Il est dommage que l'on n'y colle pas. C'est un énorme problème.

M. LIEVRE : Ce n'est même pas cela. Les données de l'AMM pour Lucentis étaient constituées par deux études Marina et ANCHOR sur deux ans avec un schéma fixe tous les mois. Ensuite, l'AMM a été donnée avec un schéma fixe sur les trois premiers mois et un ajustement en fonction de l'évolution de l'acuité visuelle.

En pratique, ce n'est pas du tout cela. Les ophtalmologues considèrent que l'évolution de l'acuité visuelle vient en retard par rapport à l'évolution des lésions sous-rétiniennes. Ils se fondent sur l'OCT qui leur permet de suivre les lésions sous-rétiniennes pour déclencher l'injection suivante. On aboutit à un nombre d'injections extrêmement faible par rapport à ce qui a été fait dans les essais de référence.

Par conséquent, l'utilisation dans la vraie vie est très différente d'emblée de l'AMM ; cela n'a plus rien à voir.

M. LECHAT : D'où, il faudrait pouvoir changer l'AMM de Lucentis.

M. VITTECOQ : Un industriel a tout de même intérêt à démontrer que faire beaucoup moins d'injections est aussi efficace que de garder le nombre de... C'est là où l'on est piégé, en fait.

M. LECHAT : Oui mais si c'est mieux accepté par les patients, cela vous permet de traiter plus de monde plus longtemps.

M. LIEVRE : Oui. Il y a les injections intravitréennes qui posent problèmes en elles-mêmes.

J'ai été surpris que Glivec obtienne une extension d'indication sur seulement 800 progressions alors qu'il n'y avait aucun effet sur la survie en elle-même.

M. LECHAT : Vous parlez de l'Avastin là, non ?

M. LIEVRE : C'est Avastin, pardon.

M. LECHAT : L'augmentation de la *Progression-Free Survival* (PFS) sans démonstration de la survie est classique. Dans beaucoup de dossiers, vous avez un *crossover* à la fin de l'essai. Quand les patients progressent, le traitement s'arrête dans les essais cliniques. Ils sont *shiftés* au traitement actif. La plupart du temps, c'est ainsi.

Sur la survie, à plus long terme, les courbes n'arrivent pas à diverger. On essaie de voir s'il y a une tendance à l'augmentation de la survie. Souvent, dans ces dossiers-là, on ne l'a pas. Éthiquement, ça se défend aussi. Quand on arrive à la progression – c'est écrit dans le protocole – le patient arrête le traitement de l'étude, c'est le *end point*. S'ils étaient sous placebo, ils passent sous le produit actif. C'est difficilement soluble.

▪ Interactions médicamenteuses

Evaluateur de l'ANSM : On a retenu une interaction entre les hormones thyroïdiennes et deux inhibiteurs de tyrosine kinase uniquement sur deux publications.

On s'aperçoit que quand on donne de l'imatinib ou du sunitinib à des patients euthyroïdiens traités depuis longtemps par Levothyrox, leur fonction thyroïdienne n'est plus équilibrée. Il y a une montée de la *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH) qui résiste à l'augmentation des doses de lévothyroxine. On a une étude sur huit patients qui étaient thyroïdectomisés (ils n'ont plus de glande thyroïde). C'est déjà un élément. Ensuite, on a un cas publié dans *Annals of oncologie* qui est extrêmement parlant. Il y a trois *rechallenge* positifs, ce qui est rare, avec l'imatinib d'abord, le sunitinib ensuite. On a retenu l'interaction avec ces deux seuls inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK). On n'a évidemment pas étendu à toute la classe. On attend. On

surveillance. On ne connaît pas le mécanisme. Il est peut-être pharmacocinétique (PK), on n'y croit pas trop. Il y a vraiment une réaction immédiate de la TSH à l'introduction de l'ITK. Elle monte immédiatement. On penserait plutôt à un blocage au niveau central.

Il est également intéressant de dire que la colchicine hérite d'une nouvelle interaction avec les fibrates. C'est un cas qui est publié malgré le fait que les fibrates ne se prescrivent plus beaucoup. Une de plus pour la colchicine, c'est normal. C'est de la toxicité musculaire. Rien de surprenant mais évidemment le dénominateur est faible.

On a une interaction anticipée pour ticagrelor, diltiazem et vérapamil. Après tout, le ticagrelor est un substrat du 3A4. Certes, il a une AMM avec tous les inhibiteurs puissants du 3A4 mais ceux-ci ne sont finalement pas des thérapeutiques quotidiennes. Les inhibiteurs de protéases, les azolés antifongiques ou les macrolides ciblés, à l'exclusion de la clarithromycine, dans l'ensemble ne sont pas des thérapeutiques très données. En revanche, le ticagrelor va être donné de façon certaine avec des inhibiteurs plus modérés mais, néanmoins, réellement inhibiteur de 3A4 (diltiazem, vérapamil) en situation pratique. Par conséquent, on a anticipé une interaction clinique qui, pour le moment, n'est que pharmacocinétique.

Deux signaux intéressants nous viennent de l'*European Medicines Agency* (EMA). Ce sont les signaux d'EudraVigilance. C'est du brut de décoffrage. On n'a pas tellement d'indications sur les chronologies, les cas. On a juste un effet qui est relevé avec une association. A nous de faire le travail par la suite, d'essayer de comprendre le mécanisme et de voir si l'on a d'autres cas chez nous qui seraient non publiés.

Le premier est le docétaxel avec le jus de pamplemousse. Le docétaxel est un taxane métabolisé par une unique voie de métabolisation à l'inverse du paclitaxel. Il continue d'être évoqué dans des cas de toxicité avec des inhibiteurs du 3A4. Là, c'est le jus de pamplemousse qui bloque son métabolisme d'où une survenue de la toxicité.

On avait également déjà retenu docétaxel / dronédarone. C'est toujours le même mécanisme.

Une nouvelle molécule est retenue dans la survenue du syndrome de Cushing. Quand on donne des corticoïdes inhalés, c'est le voriconazole. Jusqu'à présent, il y avait 50 cas publiés surtout avec le ritonavir et un peu avec le kétoconazole. Le voriconazole rejoint la liste. Ils pourraient y être tous. On attend.

Nous avons enfin réussi à obtenir une contre-indication entre la dronédarone et le dabigatran. On la demandait depuis un an mais on n'avait obtenu qu'une association déconseillée. Nous avons maintenant des données de *post-marketing*. Elles nous permettent de voir que sur 147 patients qui reçoivent l'association, 33 ont des saignements qui peuvent être, dans certains cas, sévères. Ce sont des cas de patients qui saignent dans plusieurs sites et un décès.

On a au moins une dizaine d'éléments qui nous font justifier cette contre-indication, à savoir l'existence d'alternatives. Finalement, Multaq n'est pas plus efficace que le flecaïnide comme en témoigne notamment Dionysos mais aussi la méta-analyse qui est parue dans le *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (JAC) en 2010.

Des patients âgés sont exposés à plus du double de la dose de dabigatran. Finalement, ceux qui reçoivent le Multaq ont le dabigatran à la dose de 150 mg (la dose maximum). C'est celle qui fait le plus saigner. C'est celle qui les met à égalité avec la warfarine. Si en plus ils reçoivent de la dronédarone, ce n'est plus 150 mg mais 300 mg qu'ils ont. Alors, que l'on ait presque 25 % de saignement chez des patients qui prennent l'association, ce n'est pas très étonnant. On a des alternatives. Il n'y a pas accroissement de l'efficacité. On est exactement dans les conditions pharmacocinétiques qui ont justifié une contre-indication avec le kétoconazole.

Certes, tout le monde se moque que le kétoconazole soit contre-indiqué. En revanche, à variations Pharmacocinétiques (PK) égales et maintenant à données de Pharmacovigilance (PV) récentes, on est vraiment en mesure de justifier la contre-indication. On attend d'autres résultats. Pour RE-LY, on a descendu les *mises en garde* avec l'amiodarone au vu d'une bonne tolérance de l'amiodarone. Finalement, malgré une augmentation pharmacocinétique, on peut peut-être s'attendre à ce que chez des patients en fibrillation auriculaire, ce soit mieux toléré également dans cette indication.

Malgré tout, là, le signal n'est pas bon.

Enfin, le dernier point que je voudrais évoquer est une concertation européenne intéressante suite à un dossier d'inhibiteurs de protéase. Le Reyataz voulait demander une précaution d'emploi avec l'atorvastatine. Nous avons demandé une association déconseillée.

L'atorvastatine est une statine CYP3A4 dépendante beaucoup moins réactive que la simvastatine qui est déjà contre-indiquée. Par conséquent, la question ne se pose pas avec tous les Inhibiteurs de Protéases (IP). En revanche, l'atorvastatine a une hétérogénéité de données extraordinairement peu exploitables d'un

IP à l'autre. On ne sait pas quoi en faire. Avec l'un (tipranavir), cela augmente fois huit. Avec l'autre, il n'y a pas de données. Avec un troisième, il y a juste une petite étude Pharmacocinétique (PK) fois quatre ou fois deux. Cela dépend du design...

C'est très difficile sans compter qu'il n'y a pas beaucoup non plus de données de tolérance. Évidemment, il y a des problèmes avec l'atorvastatine mais pas autant qu'avec la simvastatine. Ainsi, nous avons demandé à ce qu'il y ait notamment une homogénéisation des données pour tous les IP, de façon concertée, avec toutes les statines. Pourquoi est-ce que l'on a eu cette réflexion ? Parce que clairement – je parle évidemment sous le contrôle de M. VITTECOQ – chez les patients *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), les statines ne jouent pas jeu égal. La pravastatine et la fluvastatine sont, semble-t-il, moins efficaces que, par exemple, la rosuvastatine. Cette dernière, donnée à petites doses (sans avoir besoin de beaucoup augmenter et sans être métabolisée par le 3A4 donc a priori moins sujette à un effet cytochrome dépendant mais juste transporteur dépendant) expose à un moindre risque pour une meilleure efficacité.

Par conséquent, on déconseille l'atorvastatine. On attend des résultats qui soient homogènes et cohérents d'un IP à l'autre et d'une statine à l'autre. En attendant, il y a une action coordonnée au niveau européen et une approche conservatrice en attendant.

M. DIQUET : Je voulais juste demander une précision sur le libellé dans l'interaction qui a été retenue pour les corticoïdes administrés par voie locale.

Page 14, le nouveau libellé s'écrit : « Les corticoïdes pour usage topique ne sont pas susceptibles de causer des interactions médicamenteuses significatives d'un point de vue médical ». C'est sur le mot « médical ». Est-ce qu'il faut entendre « clinique » ?

Evaluateur de l'ANSM : Je suppose que oui. M. DIQUET a raison. Ce mot « médical » est vilain. On va remettre à la place « clinique » dans le libellé.

M. THERY : On n'a pas beaucoup de recul sur les anti-Xa et les anti-IIa. Ce sont des produits relativement récents. On vient d'apprendre qu'il y a une augmentation de la concentration avec le dabigatran. La dronédarone est tout de même un produit qui est beaucoup plus utilisé. Est-ce que la Cordarone a les mêmes ennuis connus qu'avec la dronédarone ?

Evaluateur de l'ANSM : Non. D'une part, la variation pharmacocinétique est moindre. Au lieu d'être de 2,36 en situation de doses répétées, elle est de 1,5. Cela justifie une précaution d'emploi dans l'indication post-chirurgicale. En revanche, dans la fibrillation auriculaire (FA), nous avons retiré pour l'amiodarone toute demande d'ajustement posologique. D'abord, il vaut mieux être légèrement surdosé dans cette indication mais surtout les analyses de l'étude RE-LY n'ont pas du tout montré de surreprésentation des événements hémorragiques chez les patients qui avaient de l'amiodarone. On a regardé cela sur 18 000 patients, en l'occurrence, le tiers pour cette association-là. C'était très rassurant.

M. THERY : Avec la dronédarone, je vois que cela augmente 1,62 fois.

Evaluateur de l'ANSM : 1,62 fois mais pas en doses répétées. 1,62 fois en dose unique et à petite dose.

M. THERY : Et avec la Cordarone ?

Evaluateur de l'ANSM : 1,5.

M. THERY : Il n'y a pas beaucoup de différence ?

Evaluateur de l'ANSM : Si. Surtout en situation d'insuffisance rénale chez des sujets âgés.

M. THERY : 1,62 à 1,5 ?

Evaluateur de l'ANSM : Non. Il ne faut pas tenir compte de ce 1,62. Il est fait à dose unique. En situation réelle (à doses répétées), c'est 2,36.

M. ALBIN : Sur le problème des hormones thyroïdiennes et des thérapies ciblées, est-ce que vous avez un conseil ? Les thérapies ciblées et le Sutent donnent des hypothyroïdies. Ce sont des patients qui peuvent être amenés à recevoir des hormones thyroïdiennes avec le traitement du fait d'hypothyroïdie induite. Vous dites qu'il y a inefficacité des hormones thyroïdiennes quand on est sous ces médicaments. C'est cela ?

Evaluateur de l'ANSM : Ce n'est pas exactement cela. Là, ce sont des patients qui étaient auparavant traités par hormones thyroïdiennes, bien équilibrés et chez qui l'introduction de l'ITK a finalement provoqué une intolérance et surtout une augmentation quasi-immédiate (en trois jours) de la TSH. A l'évidence, il y a un effet d'interaction très complexe à analyser dans la mesure où l'intolérance liée à l'ITK est superposable à l'hypothyroïdie elle-même. Par conséquent, on a du mal à faire la part entre ce qui est la conséquence de l'interaction et ce qui est également un effet propre de l'ITK.

Toutefois là, c'est la chronologie qui nous a aidés et le fait que chaque fois que l'on retirait l'imatinib, la TSH redescendait. Dès que nous le réintroduisons, elle remontait en trois jours. Ainsi, ce n'est pas en faveur d'un effet propre de l'ITK. C'est vraiment plus en faveur d'une interaction probablement au niveau central.

M. VITTECOQ : L'équipe qui a fait la réintroduction trois fois de suite était un peu gonflée mais finalement c'était bien.

Evaluateur de l'ANSM : Non, ce n'est pas gonflé. C'était une dame qui avait un cancer. Elle a eu deux fois de l'imatinib. Une première fois à 600 qu'elle ne tolérait pas du tout. Ensuite, elle est passée à 400. A chaque fois, pendant ce temps-là, il y avait quatre mois d'écart. Elle avait le temps de remettre sa thyroïde à la normale. Sa TSH est remontée une deuxième fois avec l'imatinib. On avait anticipé la montée. On avait immédiatement augmenté la lévothyroxine en avance. Malgré cela, la TSH montait. Ils n'arrivaient pas à équilibrer. Ensuite, on enlevait l'imatinib. Six mois après, on repassait au sunitinib en espérant que cela se passe mieux. La TSH remontait quand même. Là, on baissait le sunitinib parce qu'elle ne le tolérait pas. La TSH n'arrivait pas à être normalisée. Il fallait arrêter le sunitinib pour que cela redevienne normal.

M. VITTECOQ : Une question à l'évaluateur de l'ANSM, peut-être indiscrete à laquelle vous n'êtes pas forcément obligée de répondre. On se connaît depuis longtemps. On arrive à la fin de nos mandats. Vous vous retrouvez dans l'organisation transversale ? Les interactions, c'est tout de même important.

Evaluateur de l'ANSM : Je suis à la direction de l'évaluation. Nous avons pu conserver, avec un évaluateur de l'ANSM, notre spécificité. On va continuer à faire les dossiers de toutes les directions produits sur les interactions. On espère juste être renforcées parce que deux sur les interactions... Toutes les interactions du monde, avant / après, c'est très lourd.

- **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission n°524 du 13 septembre 2012**

M. VITTECOQ : Il y a des commentaires sur l'approbation du procès-verbal ?

Il n'y en a pas. Il est approuvé.

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

Evaluateur de l'ANSM : Pour la Méthadone IBD3 Pharma Consulting, c'est une demande d'AMM pour un sirop dosé à 2 mg/ml, en procédure nationale avec un dossier abrégé, une application hybride. La spécialité de référence est la Méthadone AP-HP 1,33 mg/ml forme sirop qui est autorisée en France depuis 2000. L'indication est le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La dose d'entretien est habituellement entre 60 mg et 100 mg par jour.

La différence entre ces deux spécialités est bien évidemment la concentration de la méthadone par millilitre de sirop mais également les excipients. La firme propose plusieurs présentations en flacon qui vont de 5 ml à 75 ml ainsi qu'un flacon de 500 ml qui serait destiné à l'utilisation des professionnels de santé. A l'appui de sa demande, la firme a fourni un résumé des données d'efficacité et de sécurité d'emploi issues de la littérature. S'agissant d'une solution aqueuse, la firme demande une dérogation afin de ne pas réaliser d'études de bioéquivalence.

Ce dossier a été évalué au Groupe de Travail Neurologie, Psychiatrie et Anesthésie (GTNPA) du 5 juillet 2012 qui a émis un projet de rejet pour plusieurs raisons.

La première est en raison du risque potentiellement mortel lié à la présentation compte tenu de la dose létale qui est de 1 mg/kg chez les personnes naïves, peu dépendantes ou les enfants. En effet, ils ont prévu des flacons contenant des quantités de méthadone allant de 65 mg à 100 mg. En France, on refuse les présentations qui contiennent plus de 60 mg de méthadone sirop.

M. VITTECOQ : Pourquoi vous dites en France ? Dans d'autres pays c'est différent ?

Evaluateur de l'ANSM : Effectivement, dans d'autres pays c'est différent notamment en Belgique où la méthadone est préparée par le pharmacien. Les doses unitaires peuvent même aller jusqu'à 300 mg et cela dépend, effectivement, du patient. C'est une préparation magistrale qui est faite par les pharmacies d'officine.

Dans d'autres pays, cela va plus loin que 50 mg. On avait volontairement restreint la quantité par prise.

Evaluateur de l'ANSM : Pour ce qui est des autres conditionnements, s'il n'est pas précisé qu'il s'agissait de flacon unidose ou pas, ce sera à préciser.

Cela a été refusé aussi en raison du risque de mésusage. Ils ont prévu de la povidone dans la formulation. C'est un agent de viscosité afin d'empêcher l'injection du sirop de méthadone. Le laboratoire n'a pas réalisé des tests pharmacotechniques d'extrahibilité de la méthadone et de seringuabilité qui permettraient d'évaluer la résistance au détournement de leur sirop. Par conséquent, cela, on en a besoin aussi.

La firme ne propose pas de Plan de Gestion des Risques (PGR) alors qu'en France, il y a un PGR assez lourd sur le princeps.

Cela a été refusé aussi en raison du risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Ils n'ont prévu qu'un seul étiquetage commun à tous les flacons. Ainsi, on va avoir plusieurs flacons différents, avec des volumes de sirop différents et avec le même étiquetage sans préciser quelle quantité de méthadone il y a dans les sirops. Cela augmente les risques de confusion et de surdosage.

Le flacon de 500 ml serait exclusivement destiné à l'utilisation des professionnels de santé. Ils argumentent cette présentation en disant que 2 mg/ml serait plus facile à mesurer. Il y aura un volume plus rond à mesurer que la forme sur le marché à 1,33 mg/ml. Cet argument n'est pas recevable dans la mesure où le sirop à 1,33 mg/ml de l'AP-HP sur le marché est en fût de 5 litres. Il est pourvu d'un automate de distribution qui limite les erreurs. C'est refusé également en raison du risque de déstabiliser le patient.

La firme a demandé une exemption d'études de bioéquivalence dans la mesure où leur spécialité est une solution orale aqueuse. Elle s'administre par la même voie que la spécialité de référence et à la même dose finale. Toutefois, comme les compositions en excipient sont totalement différentes, la firme devra démontrer que les excipients n'affectent pas le transit gastro-intestinal (absorption, solubilité et stabilité du principe actif). Elle devra aussi justifier la grande solubilité et absorption de la méthadone et fournir des tests de dissolution *in vitro*. Enfin, s'agissant d'un produit à marge thérapeutique étroite, le groupe souhaiterait que la firme réalise une étude d'équivalence thérapeutique pour évaluer les éventuelles différences lors du *switch* de la spécialité Méthadone AP-HP sirop vers la Méthadone IBD3 Pharma 2 mg/ml sirop.

M. VITTECOQ : Je pense que l'on va être tous d'accord avec la décision. Il y a eu concertation avec l'industriel avant qu'il dépose son dossier ou ils sont arrivés comme ça ?

Evaluateur de l'ANSM : Non, ils sont arrivés comme ça.

M. VITTECOQ : Là, ça fait un peu peur tout de même. Il y a un certain nombre de points. Ils peuvent très facilement arranger les choses. Ce qui m'inquiète surtout c'est qu'ils n'ont même pas imaginé pouvoir déposer un plan de gestion des risques.

Evaluateur de l'ANSM : C'est un dossier très léger. Il n'y avait vraiment rien du tout dedans, en fait.

Inaudible : Ce n'est pas obligatoire ?

M. VITTECOQ : Non seulement c'est obligatoire mais on est sur un médicament particulier tout de même.

Mme BONGRAND : Normalement, quand on ne dépose pas on doit justifier pourquoi.

M. DETILLEUX : Juste un petit complément d'informations à la suite de la réponse de l'évaluateur de l'ANSM. Est-ce que ce produit est déjà commercialisé avec des AMM nationales dans d'autres pays européens ?

Evaluateur de l'ANSM : Celui-ci, non. Sinon, ils auraient été obligés de demander une procédure européenne (procédure de reconnaissance mutuelle).

M. VITTECOQ : Je pense qu'il y a consensus sur la décision.

Evaluateur de l'ANSM : Pour la Lidocaïne Aguetant, pour les trois dosages, il s'agit d'une demande de modification du RCP pour pratiquement toutes les rubriques 4.3 à 4.9. C'était une mise à jour entière du RCP. Cela a été vu par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens. Un avis favorable a été émis avec modification du libellé.

▪ **Médicaments de prescription médicale facultative**

M. LIARD : Nous vous proposons une série d'avis favorables.

Pour Drill allergie cétirizine, c'est une demande de libre accès pour une substance déjà référencée (les principes actifs) dans la liste des médicaments de médication officinale. Pour nous, c'est un avis favorable.

Même chose pour Méprofibu, de l'ibuprofène, ils demandent un changement de statut. Ce médicament est actuellement en liste 2. Ils demandent à passer en PMF et libre accès. L'ibuprofène est déjà sur la liste des médicaments de médication officinale. Pareillement, c'est un avis favorable.

Même chose pour Maalox maux d'estomac (hydroxyde de magnésium et d'aluminium). C'est déjà référencé. C'est une demande de libre accès donc avis favorable.

Pour l'Osseans vitamine D3, c'est une demande de mise à jour des effets indésirables. Il n'y a pas eu d'objections de la part de notre groupe. Nous vous proposons un avis favorable.

Strepsils lidocaïne pastille à sucer existe déjà. Ils demandent un conditionnement supplémentaire qui est plus adapté à la durée de traitement préconisée. Par conséquent, pour nous, c'est un avis favorable.

Enfin, Vicks expectorant (guaïfénésine) est une variation de type II, c'est-à-dire une demande de modification de la formation pour un passage devant le comptoir en libre accès. Pareillement, ces produits existent déjà en libre accès. Pour nous, c'est un avis favorable.

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

M. LIEVRE : C'est une erreur. Ce n'est pas de la cardiologie. En fait, c'est du Ditropan. Cela fait plusieurs années que le groupe cardiologie ne s'occupe plus des produits d'urologie.

M. VITTECOQ : De toute façon on a compris que c'est le Cialis là-dedans qu'il faut prendre. Il va remplacer le Ditropan.

M. LIEVRE : Ce n'est pas dans cette autorisation-là mais on envisage chez l'enfant de creuser plus avant pour une présentation à administration intravésicale. C'est tout de même curieux que l'on envisage cela chez l'enfant.

M. VITTECOQ : Il faudrait connaître le dossier là.

M. LIEVRE : Il faudrait connaître les circonstances exactes. Autrement, c'est un vieux produit qui est un anticholinergique classique très utilisé en cas d'incontinence urinaire chez la femme (vessie instable).

▪ **Médicaments en oncologie et hématologie**

Evaluateur de l'ANSM : Au niveau cancérologie, je vais commencer par l'Adriblastine. C'est une doxorubicine enregistrée en procédure nationale. La firme a fait différentes demandes de modifications d'à peu près toutes les rubriques du RCP sauf la 4.1.

Les demandes concernant les rubriques liées à la sécurité, interactions médicamenteuses et grossesses ont été revues en collaboration avec le CRPV et la PV, les cellules « interactions médicamenteuses » et « grossesse ». On a essayé de regarder les demandes de la firme de mises à jour par rapport aux données de littérature actuelles et par rapport au RCP européen accepté pour une doxorubicine générique.

Il n'y a pas de problèmes particuliers là-dessus. Je répondrai à des questions éventuelles.

Il y a un point qui a fait l'objet d'un peu plus de discussions en groupe de travail. C'est la demande de la firme concernant la rubrique 4.2. Elle souhaitait ajouter une utilisation intravésicale de la doxorubicine. Théoriquement, c'était possible si on regardait l'indication qui était large (cancer de la vessie). Cette demande a été peu objectivée. La firme s'est contentée de donner deux ou trois articles sans faire la moindre discussion. Le groupe de travail avait initialement donné un avis défavorable.

C'est arrivé ensuite en plein contexte de rupture de stock de Bacille de Calmette et Guérin (BCG) thérapie Immucyst. On a souhaité revoir les choses un petit peu à la lumière de ce qui se fait en Europe. On est repassé en groupe de travail dans la mesure où certaines anthracyclines (épirubicine ou doxorubicine) au niveau européen sont indiquées dans le traitement de tumeurs non infiltrantes de la vessie à risque intermédiaire en seconde ligne.

On a rediscuté cela au niveau du GTOH. Plutôt que de donner un avis défavorable sur cette demande de 4.2, il a été posé une mesure d'instruction demandant à la firme, d'une part, de préciser l'indication (toutes les tumeurs de la vessie ne sont pas justifiées d'une administration intravésicale) et de mieux justifier la posologie et l'utilisation première ligne / seconde ligne par rapport aux autres thérapeutiques existantes.

Parallèlement à cela, le groupe a souhaité que la firme réenvisage également de mettre à jour la rubrique 4.1 qui concerne tout un nombre d'indications dont certains se demandaient si certaines indications devaient rester (je cite un expert notamment pour le cancer de l'estomac). D'autres nécessitent sans doute des précisions. On ne met pas forcément cancer de la vessie comme cela. Il faut préciser quel type de cancer.

Par conséquent, il y a un avis favorable sous réserve de modifications de l'intégralité des autres rubriques. Par contre, il y a une mesure d'instruction pour ces deux rubriques-là.

M. VITTECOQ : Vous l'avez évoqué, on en est où sur la BCG thérapie à l'heure actuelle par rapport aux ruptures de stocks ?

Evaluateur de l'ANSM : Je ne suis pas certaine d'être la personne autorisée à vous répondre là-dessus. Je vais essayer.

A priori, il y a eu mise à disposition d'autres BCG thérapies venant d'autres pays européens. Tout est sur le site de l'ANSM parce qu'il est mis à jour régulièrement.

Evaluateur de l'ANSM : Pour Eulexine, il s'agit de plusieurs demandes de modification de l'information (DMI) qui concernent les rubriques 4.2 à 5.3 du RCP. Une mise à jour du RCP qui était assez vétuste s'est faite globalement en fonction des résultats de l'analyse des pays européens. La procédure de *Periodic Safety Update Reports (PSUR) worksharing* s'est terminée en octobre 2010. Il s'agit d'une mise à jour de l'intégralité des rubriques. Pas de problèmes particuliers sauf que le libellé final de la rubrique 4.6 fera peut-être l'objet de modifications de forme. Je n'ai pas la réponse de mes collègues. A l'heure actuelle, on a préféré faire passer cette DMI. Il y aura peut-être des réserves à la commission pour une modification de forme du libellé de cette rubrique.

Farlutal : le problème paraissait assez simple initialement. Il s'agissait uniquement d'une modification de la rubrique 4.2 pour réajuster grosso modo le fait qu'il n'y avait eu aucune étude clinique chez l'insuffisant hépatique ou l'insuffisant rénal. Simplement, les membres du groupe ont regardé des indications du produit et n'ont pas du tout souhaité modifier la rubrique 4.2. Ils estimaient que ce RCP nécessitait une justification d'une indication qui avait été donnée historiquement dans le traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et dans les autres traitements (adénocarcinomes du sein et endomètre hormono-dépendant). Ils estimaient que le libellé du 4.1 et le libellé de la rubrique posologie devaient être justifiés au vu de l'évolution des traitements dans ce type de pathologie.

Par conséquent, il y a eu une mesure d'instruction. Aucune modification n'a été apportée à cette demande tout en sachant qu'il y avait une demande antérieure sur une mise à jour des rubriques *safety* qui avaient été rectifiées par le groupe DEUG. Ainsi, il n'y a pas urgence à modifier ni à rajouter le fait qu'il n'y a pas d'étude chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique.

On attend une réponse claire de la firme pour une modification de l'indication et de la posologie ou alors une justification claire de leur maintien.

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

Evaluateur de l'ANSM : Il y avait un dossier qui était reporté de la commission précédente. Ditropan (chlorhydrate d'oxybutynine), c'est une extension d'indication en pédiatrie qui a été gérée au niveau européen. Nous étions Etat destinataire. Un libellé a été retenu. Vous l'avez à la fin du relevé d'avis. C'est une utilisation chez l'enfant. Depuis plusieurs années, il y a une harmonisation de tout ce qui peut être utilisé chez l'enfant en termes de molécules. Le but est de trouver un compromis entre une utilisation anarchique et un état des lieux des données d'efficacité et de sécurité d'emploi.

Ce n'est pas parce que nous n'octroyons pas une indication en 4.1 – souvent il y a très peu de données – que nous ne pouvons pas envisager de mettre une mention en particulier sur des données cinétiques en 5.1 dans les propriétés pharmacodynamiques des molécules voire, sur la base de publications, une posologie sans qu'il y ait un 4.1 avéré. Cela, c'est plutôt pour le contexte de l'exercice de style. C'est ce que l'on appelle du *worksharing paediatric*.

Pour le libellé qui est retenu (page 128 ou 10 du relevé d'avis), on a un avis favorable, en tout cas au niveau européen, en accord avec les experts. Il y avait des rapporteurs sur l'incontinence urinaire, l'impériosité urinaire, la pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteinte vésicale neurogène.

M. REVEILLAUD : A la page 128 (avant-dernière ligne), on fait état du nourrisson. Puisque c'est un produit qui est contre-indiqué avant cinq ans, est-ce que l'on parle des conditions de température élevée avec utilisation prudente de l'oxybutynine en cas de coup de chaleur pour les âges extrêmes (nourrissons, enfants, personnes âgées) ?

Evaluateur de l'ANSM : Exactement, c'est une bonne remarque. C'est vrai que le libellé tel qu'il a été octroyé n'impactait pas cela. On aurait pu regarder avec acuité, le nourrisson étant en effet de trop.

M. REVEILLAUD : Deuxième remarque, que signifie : « en cas d'échec d'un autre traitement » ? Je suis un petit peu gêné. Le Minirin a une indication à partir de six ans. On a le Minirin 0,1 mg comprimé, le Minirinmelt en lyoc. On sait le manipuler, on connaît les dangers de l'ionogramme. C'est une chose.

Toutefois, avant six ans, je ne peux utiliser que de l'oxybutynine. Vous parlez d'utilisation anarchique. Cela ne sera pas anarchique. Entre cinq ans et six ans, on fera systématiquement de l'oxybutynine.

Evaluateur de l'ANSM : Pas systématiquement.

M. REVEILLAUD : « Après échec d'un autre traitement » : qu'est-ce que cela veut dire ? C'est après échec du pipi stop ? En ville, nous sommes très sollicités. Les pédiatres à l'hôpital ne le sont pas pour ce genre de thérapie interventionnelle médicamenteuse.

Evaluateur de l'ANSM : Le terme traitement est issu de l'anglais. C'est toute autre mesure thérapeutique qui peut-être envisagée y compris médicamenteuse. Toutes les mesures telles que vous les énumérez (pipi stop...) sont incluses là-dedans. C'est un terme générique qui englobait cela.

M. VITTECOQ : M. REVEILLAUD, pouvez-vous nous rappeler ce qu'est le pipi stop ? Je me souviens des débats sur le Minirin mais c'est quoi le pipi stop ?

M. REVEILLAUD : C'est un appareil qui consiste à stimuler un petit peu les parents. Il sonne dès qu'il y a un contact d'humidité sur l'alèse. C'est simple, mécanique.

Evaluateur de l'ANSM : La sonnerie réveille l'enfant. Ensuite, il est obligé de finir une miction.

M. REVEILLAUD : Je suis un petit peu désemparé. Si cet appareil ne marche pas et avant les traitements comportementaux que notre ami utilise à l'hôpital, on fait facilement un lancement à l'oxybutynine. Il y a des complications. Ce n'est pas évident de l'utiliser en première intention. Là, je le ferai systématiquement entre cinq et six ans. Après six ans, j'ai l'autorisation de prendre du Minirin qui est plus efficace.

M. ARMENGAUD : Je voudrais juste faire une petite remarque de pédiatre en disant que les traitements sont faits pour des maladies. L'énurésie n'est pas une maladie. C'est un symptôme.

M. LIARD : C'est un dossier européen. On ne peut pas y faire grand-chose pour le moment. Je suis un peu perplexe sur l'indication chez l'enfant de plus de cinq ans. Il est marqué : l'énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor. Vous parlez de l'enfant de cinq à six ans. Je souscris à votre remarque.

J'avais compris – je me suis trompé sans doute – que l'hyperactivité du détrusor ne faisait pas partie du tableau clinique de l'énurésie nocturne isolée. Dans ces cas-là, c'était pluri-symptomatique avec une énurésie également diurne.

Du reste, un petit peu en dessous, il est dit que « l'expérience est limitée sur l'utilisation de ce médicament chez les enfants souffrant d'énurésie nocturne mono-symptomatique non liée à une hyperactivité du détrusor ». S'il y a hyperactivité du détrusor... De plus, je ne vois pas très bien pourquoi un atropinique fonctionne sur ce système-là. Du coup, est-ce que cela signifie qu'il faut que l'on documente éventuellement le fait qu'il y ait une hyperactivité du détrusor quand on prescrit de l'oxybutynine ?

M. VITTECOQ : Il n'y a pas de réponse ?

M. LIARD : Non ? Je reste dans ma perplexité alors.

M. VITTECOQ : Dans votre raisonnement, en cas d'hyperactivité du détrusor, c'est nocturne et diurne ? C'est cela ? C'est la différence.

M. LIARD : Oui, c'est cela. Le mécanisme de l'énurésie nocturne isolée est assez mal connu. C'est probablement d'origine centrale. Dire que ce n'est pas une maladie... C'est un petit peu plus complexe. On ne sait pas très bien comment définir une maladie. Je rappelle que jusqu'à maintenant, cela figure toujours dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), c'est-à-dire dans les maladies mentales. Ils l'ont classé comme une maladie authentiquement chez l'enfant. Les urologues se battent contre cette classification.

En tout cas, le retentissement à la fois chez l'enfant mais également sur l'entourage familial est suffisamment important pour que l'on ait besoin d'un traitement. On ne peut pas ainsi se contenter de balayer d'un revers de manche en disant : « Ce n'est pas une maladie ».

C'est handicapant. Par conséquent, cela mérite d'être pris en considération. Néanmoins, elle ne doit pas l'être n'importe comment. Ce libellé particulier invite à faire un peu n'importe quoi.

Evaluateur de l'ANSM : Je vais commencer par les spécialités à base d'acétate de cyprotérone. Il s'agit simplement d'un alignement sur les derniers libellés validés en commission d'AMM pour la spécialité princeps qui est Androcur. On a un certain nombre de spécialités génériques qui doivent être alignées.

Je vous fais un bref rappel de ce qui a été changé récemment pour l'Androcur. Il y a été notamment ajouté des informations sur les méningiomes sous Androcur. C'est a priori la plus grosse modification qui a eu lieu ces dernières années en plus d'autres petites modifications qui nécessitaient une harmonisation.

Sur l'acétate de cyprotérone, on est actuellement en train de mener un travail, notamment avec Mme KUTTENN, sur la posologie dans l'hirsutisme. Avec le laboratoire, on est en train de faire un travail pour revoir les posologies dans l'hirsutisme.

Mme KUTTENN : Je ne sais pas si vous voulez des précisions sur ce que demande le laboratoire. Ce sont des demandes un peu curieuses. Bayer (qui a racheté Androcur Schering) demande que les habitudes de prescriptions françaises qui associent en général un comprimé d'Androcur 21 jours sur 28 à un œstradiol soit par voie orale soit par voie percutanée soient alignées sur des prescriptions anglo-saxonnes qui datent de 1974. C'était la prescription historique d'HAMMERSTEIN qui associait deux comprimés pendant 10 jours à de l'éthinyl-estradiol 50 µg.

Premièrement, c'était très mal supporté sur le plan métabolique. Ensuite, sur le plan efficacité, c'était tout à fait décevant puisque 10 jours sur 28, c'est insuffisant.

Bayer voudrait harmoniser cela au niveau international et nous demande de nous aligner alors que l'on a une formule qui marche et qui, sur le plan métabolique, est meilleure.

M. VITTECOQ : Par conséquent, il faut tenir bon.

Evaluateur de l'ANSM : Pour Optidril, c'est une nouvelle demande d'AMM pour un contraceptif qui contient du levonorgestrel et de l'éthinyl-estradiol. C'est un schéma qui a déjà été présenté ici : la possibilité d'associer 7 comprimés placebo à 21 comprimés actifs.

Il n'y a pas de problèmes pour ce générique. Il présente un schéma continu qui n'a jamais formellement démontré une amélioration de l'indice de Pearl ni de la compliance. Ce sont des schémas qui existent parmi de nombreux autres schémas contraceptifs.

On passe de la page 177 à 335. Il s'agit de la revue d'un certain nombre, là encore, de contraceptifs. Il s'agit plus d'une harmonisation avec des RCP européens dans la façon de présenter les données, notamment de sécurité d'emploi. Toutefois, il n'y a pas de nouvelles informations sur ces contraceptifs oraux.

Vous en avez certains à base de gestodène. Vous avez encore le Stediril à base de norgestrel et d'éthinyl-estradiol.

Pas de commentaires spécifiques à faire de ce point de vue-là.

Concernant les contraceptifs oraux de troisième génération, je pense que vous avez aussi été informés par la presse des activités menées par la Haute Autorité de Santé (HAS), notamment pour le remboursement.

Evaluateur de l'ANSM : Pour terminer, j'ai le dossier Nalador (page 336). On a revu le tableau des posologies en section 4.2. En fait, on a travaillé avec la cellule erreurs médicamenteuses. Il n'y a pas eu d'erreurs médicamenteuses avec l'administration de ce produit qui est utilisé en obstétrique. Simplement, on avait eu une remontée d'un pharmacien qui nous avait dit que le tableau était un petit peu compliqué avec beaucoup d'unités pour exprimer les posologies différentes et que cela pouvait être source de confusions et d'erreurs. Les hôpitaux qui l'utilisent ont des protocoles bien établis dans leurs services. C'est peut-être aussi pour cela qu'il n'y a pas d'erreur médicamenteuse rapportée.

On a essayé de simplifier le tableau en mettant bien en exergue les différents volumes de reconstitution en fonction du mode d'administration. On a bien séparé les différentes unités. On a fait quelque chose de plus propre.

Mme KUTTENN : C'est peut-être utile de faire une très brève mise au point sur les pilules de " troisième génération ".

Sur le plan historique, les pilules de " troisième génération " ont été produites par l'industrie pharmaceutique en utilisant des progestatifs dits de " troisième génération " et en leur attribuant des mérites qu'ils n'avaient pas forcément. Ils étaient présentés comme plus antigonadotropes et moins androgéniques. En fait, ils étaient surtout moins anticœstrogéniques, responsables d'un climat oestrogénique dominant avec une stimulation de la synthèse des facteurs de coagulation hépatique, et une augmentation des risques thromboemboliques.

A cause de ces soi-disant mérites, les firmes ont demandé à avoir des prix libres. Ces pilules étaient quatre fois plus chères que les autres. Dans un deuxième temps, les firmes ont vendu aux groupes féministes l'idée que c'était plus moderne, que c'était tout à fait extraordinaire et qu'il fallait demander au ministère de la Santé de les rembourser.

Certaines ont été remboursées en étant quatre fois plus cher que les autres.

Il s'avère que ces pilules de " 3^e génération " ont deux fois plus de risques thromboemboliques, à cause de leur pouvoir moins anticœstrogénique.

Par conséquent, le remboursement n'était certainement pas justifié. Il est important de revenir aux pilules de deuxième génération qui ont à la fois les mérites de l'efficacité et moins de risques.

Mme DENNINGER : Pour l'alpha-amylase, il s'agit d'un projet de rejet. Une variation de type II a été demandée pour un changement de site de fabrication. Cependant, à l'occasion du transfert de site, la souche du bacillus portant le vecteur a été changée. On est passé d'une souche naturelle à une souche recombinante. Cela ne va pas du tout.

Selon le Code de la santé publique, toute modification du vecteur utilisé pour produire la protéine doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché. En outre, tout médicament issu de la technologie de l'ADN recombinant doit être autorisé dans le cadre d'une procédure centralisée.

Ce dossier ne peut être instruit dans le cadre d'une variation nationale de type II.

Le reste était favorable.

M. BERGMANN : Je vous ai envoyé la copie de la lettre que j'avais envoyée à M. MARANINCHI il y a une dizaine de jours. Je n'ai pas eu de réponse à ce jour. Je pense que vous non plus. Nous continuons à être vilipendés dans un livre dont le taux de vente est en train de monter. Il y a une réédition de 100 000 exemplaires à la suite des 15 000 premiers. Comme je disais dans mon courrier, ce n'est pas très grave. Plus grave est la poursuite d'information fausse en désaccord absolu avec notre travail de commission d'AMM. Je ne sais pas si vous avez comme moi eu des appels de malades demandant ce qu'ils devaient faire avec leur imipraminique, leur statine.

Je m'étonnais qu'il n'y ait pas eu au minimum une information auprès du public rappelant que les décisions de prendre ou d'arrêter un médicament devaient être faites avec son médecin et non pas à la lecture d'un guide non validé. Je m'inquiétais que l'Agence de sécurité sanitaire laisse se diffuser des informations contraires ou en opposition à nos travaux. C'est un peu dommage que personne ici n'ait dit aux malades que quand ils étaient équilibrés avec un imipraminique, c'était dangereux de l'arrêter à la lecture de ce livre.

M. VITTECOQ : Toutefois, ne doutons pas que le prochain conseil d'administration va se saisir de cette question.

M. CLAUDE : Je participe de temps en temps à des réunions d'un organisme de pharmaciens d'officine. Les prescripteurs sont sans doute gênés. Toutefois, les dispensateurs le sont encore plus.

Les pharmaciens d'officine – ceux que je fréquente en tout cas – sont littéralement outrés de l'absence de réaction des sociétés savantes, des soi-disant académies – dont une que je représente, hélas – des conseils d'ordre. On a l'impression que tous ces gens-là sont tellement politiquement corrects qu'ils sont figés. Il y a un député UMP qui est cosignataire, peut-être, je ne sais pas. On vit dans un monde incroyable et scandaleux.

Reprenons le problème des professionnels. Ce silence de tous ceux qui ont une autorité en matière de santé – j'approuve mille fois ce que M. BERGMANN nous a écrit – est hautement coupable et met en grande difficulté – cela continuera – les prescripteurs, les dispensateurs... Bien sûr, comme cela continue sur internet, ça ne va pas s'arranger.

Dans l'heure et demie que j'ai mis ce matin pour venir de la porte de Vincennes à ici, j'ai entendu cette chose qui me paraît – et sans doute vous, M. le président – affolant. Ce sont quand même 57 % des français qui sont méfiants et très méfiants vis-à-vis des vaccins. Ce n'est certainement pas des ouvrages comme celui qui vient de sortir qui vont arranger la situation. Je trouve tout cela inacceptable. Je pense qu'une mise au point digne – car il y a moyen d'écrire dignement des choses vraies – aurait dû intervenir de la part de l'Agence où nous sommes.

M. ALBIN : Je suis un peu choqué que l'on dise qu'il n'y a pas de communication officielle. Alors, peut-être pas officielle mais il y a eu une communication dans les médias. On l'a lu. J'ai lu des communications du directeur de l'ANSM. J'ai lu des communications de la HAS. Elles existent. Elles n'ont peut-être pas un caractère officiel mais il ne me semble pas que ces commissions cautionnent complètement l'écriture de cet ouvrage.

Je vous invite à regarder l'audition de la présidente ou de la future présidente de l'ANSM. La question lui a été posée par plusieurs parlementaires. Elle a répondu. On ne peut pas dire que lors de cette audition, on sent un soutien complet pour ce livre. Il me semble qu'il y a tout de même une communication.

Alors, qu'est-ce que l'on entend par « communication officielle » ? En tout cas, la communication actuelle n'est pas un soutien pour ce qui a été écrit.

M. CLAUDE : Disons que c'est tout de même mou. Ce n'est même pas diffusé.

M. ALBIN : La meilleure technique est d'entretenir, de rediscuter. Ensuite, on peut discuter la technique de communication ou de contre-communication. Toutefois, dire qu'il n'y a pas de communication officielle... J'ai lu la presse. Il y a une communication de l'ANSM, de l'HAS. Encore une fois, les parlementaires hier ont posé la question, plusieurs fois même. Ce livre a été évoqué. Je vous invite à regarder. C'est sur internet. On ne se sent pas vraiment un soutien pour le livre. Non, on sent plutôt une interpellation sur l'intérêt d'écrire...

M. CLAUDE : Tout cela se fait à bas bruit.

La séance se termine à 10 heures et 44 minutes.

MEMBRES PRESENTS :

Président :

M. Daniel VITTECOQ

Vice-présidents :

M. Jean-François BERGMANN

MEMBRES TITULAIRES	MEMBRES SUPPLEANTS
	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Michel BIOUR	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Michel DETILLEUX	
M. Bertrand DIQUET	
	Mme Frédérique KUTTENN
	M. Claude MOULIS
Mme Anne GAYOT	
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Jean OUSTRIN	
	Mme Marie-Hélène DENNINGER
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
REPRESENTANTS DES ACADEMIES	
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN
MEMBRES DE DROIT	
	M. Philippe LECHAT
	M. Jean GARDETTE
PRESIDENTS DE COMMISSIONS	
	Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN
INVITEE HAUTE AUTORITE DE SANTE	
	Le représentant de la Haute Autorité de Santé