

PROCHAINES JOURNÉES

Mardi 16 mars : **PROGRAMMES PATIENTS : éducation thérapeutique, apprentissage, associatif**

Mardi 23 mars : **RÉGULATION ÉCONOMIQUE DU MÉDICAMENT, ACTUALITÉ**

Mardi 30 mars : **COMMISSION DE LA PUBLICITÉ :
quoi de neuf en 2010 ?**

Jeudi 1^{er} avril : **NOTE D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE HOSPITALIÈRE**

Jeudi 27 mai : **COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : QUOI DE NEUF EN 2010 ?**

Paris, le MARDI 17 NOVEMBRE 2009 LE MÉDICAMENT EN 2009 (EXTRAITS)



Claude de PAZ



Pascale JOLLIET



Claire LE JEUNNE



Daniel VITTECOQ



Louis MERLE



Michel MALLARET

COMMISSION DE LA PUBLICITÉ

Pr Pascale JOLLIET

Service de Pharmacologie - CHU Nantes

Bonjour à tous. L'an dernier, le bilan de la commission avait été contrasté dans la mesure où les interdictions portaient essentiellement sur des spécialités anciennes et peu utilisées. Cette année, en revanche, nous nous sommes intéressés à des médicaments aux interactions complexes et dont les publicités recèlent de nombreux défauts dans la présentation des études cliniques. Je vous rappelle que notre commission est chargée d'émettre des avis à la fois *a posteriori* sur les publicités destinées aux professionnels de santé dont le dépôt est obligatoire ainsi qu'*a priori* sur les visas et éventuels suspensions ou retraits de visas GP et PP. Nous émettons également un avis consultatif auprès du Directeur général de l'Afssaps sur les sanctions proposées (mise en demeure ou interdiction et/ou rectificatif). Enfin, nous diffusons des recommandations sur le bon usage des médicaments et autres produits de santé et sur la rédaction adéquate des documents publicitaires.

La loi HPST n'a guère modifié la réglementation en vigueur concernant la publicité auprès du public. En effet, l'article 110 relatif à la publicité reprend quasiment mot pour mot l'article de la loi de 2007. Ainsi, la publicité auprès du public n'est autorisée que si le médicament est de prescription médicale facultative, n'est pas remboursable, et ce quelle que soit sa présentation pharmaceutique, et s'il ne fait pas l'objet d'une restriction ou interdiction de publicité. Ainsi, un médicament ne nécessitant pas de prescription mais qui n'est pas "adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance d'un traitement" ne peut faire l'objet d'une publicité.

La loi HPST précise également que les campagnes publicitaires auprès du public pour des vaccins ne sont autorisées que si elles sont assorties, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires *in extenso* facilement audibles et lisibles. Cette obligation est difficile à respecter dans les publicités radio ou télé en raison de la brièveté des messages.

J'aimerais maintenant vous présenter le bilan de la commission. Celle-ci a examiné 52 dossiers portant sur 19 médicaments et a prononcé 18 interdictions au terme de débats nourris. De

fait, un seul médicament a échappé à l'interdiction à l'issue de la procédure contradictoire. Les supports de publicité que nous avons examinés étaient variés mais aucun ne comportait de présentation de cas clinique, contrairement à l'an dernier. De façon générale, les aides de visite et les diaporamas occupent une place prépondérante même si l'ensemble des supports habituels est représenté. Par ailleurs, les spécialités concernées pas nos interdictions changent : pour la première fois, nous avons évoqué des produits anticancéreux comportant des présentations de publicité non conformes à l'AMM et qui n'en facilitaient pas le bon usage. Voici quelques exemples intéressants que nous avons eu à traiter au cours de l'année écoulée.



Nous avons interdit un auto-inhaleur de bêtamimétique à action rapide pour le traitement symptomatique de la crise d'asthme. L'exergue de l'aide de visite précisait : "la plupart des asthmatiques sont attachés à leur salbutamol [...], quel que soit le nombre de bouffées nécessaires, le salbutamol finit par les soulager". Cet exergue va totalement à l'encontre de la stratégie thérapeutique habituelle qui est graduelle. Le fait de conseiller à un patient d'utiliser son inhalateur le plus possible est dangereux. Il s'agit d'une allégation non démontrée d'une meilleure tolérance locale et systémique d'autant qu'il s'agissait d'un propos d'auteur sur la base d'une étude qui ne démontrait aucun bénéfice significatif en matière de tolérance du produit. Par ailleurs, l'étude était pharmacocinétique et non pharmacodynamique et portait sur un autre médicament que le produit promu. En outre, les comparaisons de propriétés n'avaient aucune conséquence cli-

nique validée. Enfin, les rubriques du RCP (EI, CI, PE) étaient identiques à celle des comparateurs.

Le deuxième exemple concerne un médicament antihistaminique H1 utilisé dans le traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins). La publicité affirmait que le médicament était moins cardiotoxique que d'autres produits sans aucune démonstration probante à l'appui. La seule amélioration d'efficacité concernait une allégation sur la rapidité d'action du produit sur la base d'une réaction provoquée chez un volontaire sain en observant la vitesse de disparition d'une éruption provoquée. Ce type d'étude ne peut être retenue en publicité. Enfin, les comparaisons de propriétés n'avaient aucune conséquence clinique validée.

J'en viens à plusieurs exemples de médicaments anticancéreux avec le cas d'un produit antagoniste de la LH-RH utilisé dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé. Or, la publicité positionnait ce médicament dans les cas précoces et localisés et mettait en parallèle les résultats d'études cliniques différentes. Les paramètres choisis comme un taux de testostérone inférieur à 50 ng/dl, la fréquence des *miniflares* à la réinjection et l'échappement pharmacologique étaient tirés de six essais thérapeutiques. Chaque paramètre était tiré d'une étude différente afin de présenter le produit sous le jour le plus favorable. De plus, le schéma de prescription suggérait une stratégie thérapeutique inadaptée en positionnant le produit à des stades localisés précoces alors que celui-ci est destiné aux stades avancés.

Un autre exemple concerne un anticorps monoclonal utilisé notamment dans le traitement du cancer colorectal métastatique. La présentation tendait à orienter le prescripteur vers une surenchère thérapeutique, même en cas de toxicité élevée, sur la base, une fois encore, de comparaisons issues d'études différentes. De même, la présentation ne reprenait pas le critère principal retenu par l'étude pivotale mais sélectionnait un critère secondaire qui, de surcroît, n'allait pas dans le même sens que le critère principal. Sur la base de ce critère, la présentation établissait des sous-groupes en fonction de la toxicité du produit (sévérité du *rash*). Une toxicité élevée était alors liée à un signe d'efficacité accrue alors que la mise en garde du produit précé-

nisait un arrêt du traitement en cas de rash sévère. Par ailleurs, le découpage en sous-groupes différait de celui de l'AMM afin de présenter des chiffres plus favorables et les allégations d'efficacité n'étaient pas démontrées.

J'en viens maintenant à l'exemple d'un médicament anesthésique à base de lidocaïne utilisé dans le traitement symptomatique de courte durée des lésions douloureuses de la cavité buccale. La présentation préconisait ce médicament en cas de mucites induites par radiothérapie ou chimiothérapie alors qu'il s'agit d'un simple anesthésique local n'ayant pas l'AMM dans cette indication. J'ajoute qu'aucune étude clinique ne valide l'utilisation décrite. En outre, le montage était contraire aux règles de bonne rédaction publicitaire puisque ces allégations visaient, sous couvert d'un article clinique général sur les lésions cancéreuses, à promouvoir ce médicament dans le titre et les conclusions.

Un autre exemple a trait à un médicament à usage local à base de chlorhexidine utilisé pour l'antiseptie des plaies de faible étendue. Sous l'exergue "*traite efficacement*", la présentation recommandait une utilisation pour des pathologies hors AMM comme les verrues vulgaires, la kératose actinique ou le molluscum contagiosum et positionnait le médicament dans l'antiseptie de la peau saine avant un acte chirurgical alors qu'il s'agit d'une contre-indication de l'AMM.

Nous avons également examiné le cas d'un médicament antifongique sous forme de comprimé gingival mucoadhésif utilisé dans le traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés. La communication prenait appui sur l'étude pivotale en sélectionnant une sous-population de patients âgés alors qu'il est impossible de conclure sur la base d'un seul sous-groupe. Par ailleurs, la présentation incluait des hypothèses

non démontrées concernant la qualité de vie, la dégradation de l'état général et la dénutrition. Enfin, des allégations purement promotionnelles telles que "*maximiser l'efficacité en délivrant des concentrations très élevées au site même de l'infection*" ou "*minimiser le risque d'interactions médicamenteuses*" ne faisaient l'objet d'aucune démonstration référencée.

Nous avons examiné le cas d'un médicament associant calcium et vitamine D pour la correction des carences vitamino-calciques et le traitement de l'ostéoporose chez les patients carencés à haut risque. La communication était organisée autour de la prévention des fractures en vantant l'intérêt d'un traitement au long cours et en évoquant la perte de masse osseuse quotidienne chez les femmes. Or, à ce jour, l'efficacité de ce médicament n'a été démontrée que pour la prévention des fractures chez les femmes très âgées institutionnalisées. La publicité étendait ce type de résultat à la population générale quels que soient l'âge et le mode de vie.

En phytothérapie, nous avons examiné le cas d'un médicament traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants et dans les asthénies fonctionnelles. La présentation préconisait une utilisation en cas de surcharge pondérale ($25 < \text{IMC} < 30$) Une règlette permettait de calculer l'IMC du patient et ainsi de classer les sujets. Or, la publicité faisait l'amalgame entre la surcharge pondérale, notion subjective acceptée, et le surpoids qui fait l'objet d'une classification diagnostique médicalement validée. La présentation n'était donc pas objective. Cependant, je vous rappelle que la mention "*faciliter la perte de poids*" est acceptée en pub GP.

Enfin, en hématologie, nous avons examiné le cas d'une supplémentation en fer indiquée en cas d'anémie par carence martiale et pour le traitement

préventif de la carence martiale de la femme enceinte. Pour ce qui est du volet préventif, la présentation dressait une liste de situations cliniques concernées qui n'avaient pas fait l'objet d'une AMM comme le post-partum, l'allaitement ou les carences martiales nutritionnelles (régimes). Surtout, la présentation comprenait une liste de situations cliniques (hémorragies du post-partum, suite des interventions gynécologiques pelviennes) concernées par le traitement curatif en omettant de préciser qu'une carence martiale avérée devait être diagnostiquée au préalable.

Pour terminer, j'aimerais vous présenter quelques schémas d'erreur fréquents concernant les visas. Nous avons refusé un visa à un laboratoire qui proposait la remise par le pharmacien d'une boîte de transport protégeant un tube de crème. Nous avons considéré qu'il s'agissait d'un cadeau ne facilitant ni le bon usage ni l'observance. En revanche, un étui avec un miroir peut faciliter l'application et, par la même, le bon usage d'une crème destinée à être utilisée dans l'herpès labial.

Nous avons refusé de délivrer un visa à un laboratoire qui encourageait la prise d'un substitut nicotinique pour contrôler la prise de poids à l'arrêt du tabac. Cette propriété était hors AMM et le médicament était ainsi présenté de façon non objective.

Nous avons également interdit une publicité radiophonique vantant les mérites d'une spécialité à usage local destinée au soulagement des démangeaisons dans laquelle l'opinion d'un pharmacien d'officine était décrite. Ce type d'interview relève d'une caution interdite. Par ailleurs, la présentation n'était pas objective car elle positionnait le produit comme étant plus complet que les crèmes antihistaminiques. Rappelons que la publicité comparative est interdite vis-à-vis du grand public.

Je vous remercie de votre attention.

Programmes de toutes les réunions disponibles sur le site www.apiccs.com

RÉGULATION ÉCONOMIQUE DU MÉDICAMENT, ACTUALITÉ

Mardi 23 Mars 2010 - 9h-15h

Principaux thèmes abordés

- ✓ Maîtrise des dépenses, équilibre des comptes
- ✓ Politique conventionnelle du C.E.P.S.
- ✓ Contrôle des dépenses et financement de la T2A
- ✓ Nouveau Taux de Remboursement : organisation et mise en place

LA COMMISSION D'AMM

Pr Daniel VITTECOQ

Président de la Commission d'AMM

La commission d'AMM participe activement aux discussions sur la grippe : vaccins, accès aux médicaments.

Le pic de mortalité observé au cours de la grippe espagnole reste encore dans les mémoires. De façon globale, il faut rappeler que 5 000 personnes meurent de la grippe en France chaque année. Il ne s'agit donc pas d'une maladie bénigne d'autant que l'agent infectieux responsable est extrêmement imprévisible, changeant d'année en année et imposant des variations des AMM des vaccins de façon annuelle.

L'immunité anti-grippale est difficilement évaluable et, surtout, elle n'est pas durable d'où la nécessité d'une vaccination régulière. Même si la première vaccination est ancienne, remontant dans les années 30, le vaccin reste un instrument sous-utilisé et la grippe une maladie sous-diagnostiquée. De plus, lorsque l'infection est déclarée lors des épidémies saisonnières, le service médical rendu du traitement bénéficiant de l'AMM demeure faible pour la population des adultes jeunes. Le traitement médical est proposé surtout aux patients âgés qui sont les plus vulnérables. Le traitement est efficace aussi en matière de prévention dans les collectivités de gens âgés.

Le virus se modifie soit via des mutations antigéniques mineures à l'origine des épidémies annuelles (on parle de glissements antigéniques) soit via des cassures majeures par réassortiment de virus d'origine diverses (animales et humaines). Ces cassures sont responsables de l'apparition de pandémies. Deux mécanismes de défense sont mis en œuvre par l'organisme pour lutter contre le virus : la réponse humorale d'une part avec les anticorps neutralisants anti-HA qui sont les seuls pouvant empêcher la survenue de l'infection et la réponse cellulaire, d'autre part, qui permet de limiter la diffusion du virus.

Le virus H1N1 est une variante du virus grippal A, produit du réassortiment du virus porcin, humain et aviaire. Un article très récent paru dans le *New England* analysant les banques de sérum depuis 1880 note la présence d'anticorps permettant de mettre en évidence des réactions croisées avec le virus H1N1 dès 1920. De ce fait, le lien entre la grippe espagnole et ce variant existe bel et bien. Ces réactions croisées expliquent probablement le fait

observé que les patients les plus âgés semblent protégés de la pandémie actuelle.

Nous avons déjà connu une première alerte pandémique en 2005 avec le virus H5N1 qui, fort heureusement, était peu adapté à l'homme, mais dont la gravité était très importante avec une mortalité de 50 % largement supérieure à celle de la grippe espagnole. Le virus aviaire a touché particulièrement les enfants car leur immunité est mal adaptée au virus grippal. L'apparition de ce virus a nécessité la mise en œuvre d'une stratégie mondialisée par l'OMS avec une déclinaison en plans d'action dans chaque pays.



La deuxième alerte est donc représentée par la pandémie actuelle d'un autre virus A, à savoir H1N1v. La mortalité de ce virus est apparue relativement élevée au moment de son apparition en avril 2009: elle s'établit à 0,4 % soit un taux supérieur à la grippe saisonnière (0,1 %). Ce virus est particulièrement contagieux chez les enfants qui participent majoritairement à la diffusion. Au Mexique l'épidémie s'est ralentie dès lors que les écoles ont été fermées. Aux Etats-Unis on a bien suivi la progression de l'épidémie à travers la contamination des écoles des grandes villes. Cette seule observation explique la raison pour laquelle les plans grippaux prévoient notamment la fermeture d'écoles pour limiter la propagation.

Concernant le profil épidémiologique, on constate que la quasi-totalité des patients sont jeunes (seul 1 % des patients ont plus de 50 ans). Plus inquiétant est l'observation faite que la mortalité ou la fréquentation des services de réanimation semble concerner exclusivement les sujets jeunes. Ces formes graves consistent soit en des

surinfections surtout par le Pneumocoque au stade aigu ou dans la foulée de la grippe, soit en des gripes malignes. L'étiologie de ces gripes malignes est liée à la réponse inflammatoire qui semble exacerbée, trop forte et entraîne une détresse respiratoire qui emporte le patient par œdème pulmonaire. Aux Etats-Unis, où l'épidémie a débuté avant la France, entre avril et octobre 2009, le nombre estimé de cas est de 22 millions dont 8 millions chez les moins de 18 ans. Le nombre estimé de décès est de 3 900 dont 540 enfants. Une fois admis en soins intensifs, 36 % des patients décèdent (25 % en France selon les premiers chiffres de l'InVS).

Au niveau européen, les politiques vaccinales sont l'apanage des politiques sanitaires et diffèrent donc d'un pays à l'autre. En France, le choix stratégique a été une vaccination en masse. Mais cette stratégie ne concerne pas l'évaluation du vaccin dont les processus d'autorisation de mise sur le marché sont communes dans leur principe puisque la majorité des vaccins mis sur le marché en l'occurrence pour H1N1v sont passés par la procédure centralisée. Seul un vaccin non adjuvanté est passé par une procédure nationale (procédure décentralisée qui a touché 4 pays et dont la France fait rapporteur). Les procédures d'AMM des vaccins antigrippaux permettent d'anticiper le bénéfice. Elles ne le démontrent pas puisque l'efficacité n'est évaluable que dès lors que l'orage épidémique est passé. Chaque vaccin saisonnier est constitué de trois souches : une souche A H3N2, une souche A H1N1 et une souche B. Le choix des souches est déterminé par l'OMS.

D'une façon générale, les essais qui permettent d'octroyer l'AMM sont des essais d'immunogénicité. Ces essais sont impératifs en Europe. Ils ne le sont pas aux Etats-Unis qui enregistrent les vaccins antigrippaux uniquement sur un dossier de qualité. Ceci explique l'accès plus rapide du vaccin sur le territoire américain. Les vaccins saisonniers sont donc enregistrés à partir d'essais qui consistent en au moins deux cohortes d'au moins 50 patients chacune, l'une impliquant des sujets âgés de 18 à 60 ans et l'autre impliquant des sujets de plus de 60 ans. Trois semaines après l'administration du vaccin, son efficacité est mesurée par le taux de séroprotection. Trois endpoints sont déterminés : le pourcentage de patients ayant un taux d'anticorps supérieur au 1/40,

le pourcentage de séroconversion et la moyenne géométrique du taux des anticorps. Et ceci doit être analysé pour chacune des trois souches incluses dans le vaccin. On considère (probablement de façon arbitraire qui ne semble toutefois pas désavouée par l'expérience) que les sujets sont protégés si ils ont un taux d'anticorps spécifiques du variant inclus dans le vaccin (ce qui n'est pas chose facile à réaliser) supérieurs au quarantième. Par ailleurs, la tolérance au vaccin est évaluée pendant les 21 jours qui suivent la vaccination. Ce suivi de pharmacovigilance est bien entendu très limité mais il est enrichi du suivi de pharmacovigilance de toutes les campagnes vaccinales antérieures.

On ne peut guère douter de l'efficacité du vaccin contre la grippe. Rappelons de façon anecdotique que la première étude ayant démontré l'efficacité remonte à une étude de 1936 menée chez 800 enfants handicapés mentaux en Pennsylvanie. Au-delà de cette première étude compte tenu de la bénignité de la maladie chez l'adulte jeune et compte tenu surtout de la difficulté de faire le diagnostic de grippe il est difficile de documenter l'efficacité de la vaccination antigrippale dans la population générale. Cet exercice complexe impose des études rigoureuses sur des populations captives. En pratique trois critères sont utilisés. Le premier est l'efficacité c'est-à-dire la prévention d'un épisode documenté comme grippal en cas de fièvre (dans ce cas, le patient inclus dans un suivi prospectif s'engage à consulter en cas de syndrome grippal afin qu'un prélèvement nasal soit réalisé pour confirmer que la fièvre est en rapport avec le virus de la grippe). Le second est l'effectivness qui consiste à analyser la part du vaccin dans la prévention d'un syndrome grippal soit un accès de fièvre avec courbature mais sans documentation (dans ce cas on peut capturer des épisodes liés à des rhinovirus ou autres agents infectieux que le myxovirus grippal). Le dernier critère est un critère dur qui consiste à analyser la part du vaccin dans la mortalité qui nécessite l'inclusion de nombreux patients dans la mesure où la mortalité est faible, la maladie étant bénigne dans la majorité des cas, sauf en période pandémique.

Les méta-analyses Cochrane confirment que l'efficacité (prévention d'une grippe documentée) des vaccins saisonniers est d'environ 80 % chez l'adulte de moins de 60 ans mais elle baisse parfois à 50 % lorsque la souche épidémique diffère du vaccin car les souches incluses dans le vaccin, qui ont été déterminées en accord avec l'OMS.

Si on mesure l'effectivness les résultats sont moins bons car comme chacun sait la fièvre hivernale est loin s'en faut toujours liée au virus de la grippe. Les essais chez l'enfant mettent mal en exergue le bénéfice particulièrement chez les plus jeunes enfants pour lesquels les schémas vaccinaux imposent deux injections pour obtenir une séroprotection à la différence de l'adulte. Enfin, chez le sujet âgé, si l'effectivness met mal en exergue le bénéfice, tous les essais confirment l'impact favorable en terme de morbimortalité. On comprend aussi pourquoi toutes les politiques de santé publique proposent une vaccination préférentielle des sujets âgés particulièrement si ils sont institutionnalisés. Dernier point, tous les essais de vaccination saisonnière des personnels soignants permettent de limiter la transmission nosocomiale de la grippe particulièrement en gériatrie.

En terme de tolérance le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été rapporté comme étant potentiellement en rapport avec la vaccination antigrippale. Rappelons que l'incidence du SGB est d'environ 2,8 pour 100 000 habitants soit 1700 patients en France chaque année. L'incidence après la vaccination antigrippale tombe à 1 cas pour 1 000 000 habitants. Par contre l'incidence chez les patients ayant eu un épisode grippal (non vaccinés) est d'environ 4 à 7 cas pour 100 000 patients grippés. En 1976, lors de la campagne de vaccination antigrippale aux Etats-Unis, l'incidence atteignit 1 cas sur 100 000 personnes vaccinées. A cette époque la campagne de vaccination a été stoppée. Il s'agissait d'ailleurs d'une épidémie majoritairement H1N1. Cette hausse de l'incidence peut s'expliquer soit par la virulence de la souche grippale ou une contamination bactérienne des œufs utilisés dans la production du vaccin. En dehors du lien avec le virus grippal à l'occasion d'un épisode clinique qui semble plus forte qu'avec la vaccination antigrippale proprement dite, on sait que le SGB est souvent précédé d'un épisode infectieux.

Quittons le champ du vaccin saisonnier pour arriver à celui des vaccins pandémiques. Rappelons qu'au décours de l'épisode de grippe aviaire H5N1 et sa gravité (50% de mortalité), nous avons enregistré des vaccins pandémiques dont l'objectif est d'obtenir chez les sujets exposés un taux d'anticorps protecteur. Ce taux est-il protecteur ? Nul ne le sait puisque ces vaccins sont prêts à l'emploi mais n'ont pas été utilisés l'épidémie H5N1 étant relativement apaisée à ce jour. Mais rappelons que H5N1 est un virus grippal

mal adapté à l'homme. Heureusement il n'y a pas de transmission interhumaine. Par contre sa pathogénicité est forte puisque la mortalité est forte (50% !!). Comment est il possible d'induire une immunité antigrippale H5N1 définie par un taux d'anticorps supérieur au 1/40 ? En renouvelant les injections (deux injections à 3 semaines d'intervalle) et en associant un adjuvant. C'est à ce prix seulement que pour H5N1 on obtient un taux d'anticorps que l'on espère protecteur. L'Europe forte de ce résultat s'est imposé pour tout nouvel épisode pandémique d'enregistrer sur le même mode les nouveaux vaccins. C'est ce raisonnement qui aboutit à la différence fondamentale entre l'Europe et les Etats-Unis : deux injections d'un vaccin adjuvanté ont été la base du raisonnement et du développement. C'est ce qu'on appelle les vaccins mock-up ou maquette. Le dossier d'enregistrement est ensuite agrémenté d'un dossier de qualité. En amont de l'épidémie le dossier d'immunogénicité a besoin d'être analysé. Dès que l'épidémie est déclarée, on se contente du dossier de qualité les résultats des études pouvant être fournies en post approval compte tenu de la situation de besoin.

La maquette d'enregistrement d'un vaccin pandémique impose l'inclusion d'un plus grand nombre de patients (300 patients par étude). Par ailleurs la signification statistique doit être obtenue pour les 3 marqueurs que sont le pourcentage de patients au dessus du quarantième, la moyenne géométrique du taux des anticorps et le taux de séroconversion. L'Europe a donc choisi pour l'épidémie H1N1v d'appliquer le même modèle que pour une pandémie de type aviaire expliquant ainsi l'ajout d'adjuvant par rapport aux vaccins classiques saisonniers. Les squalènes sont utilisées comme adjuvants : ils sont utilisés dans d'autres vaccins comme le vaccin anti papilloma virus... il s'agit d'une substance organique naturelle présente dans des végétaux (olives, céréales) et fabriquée par les animaux et l'homme lors de la synthèse du cholestérol. La polémique sur le syndrome de la guerre du Golfe suite à une vaccination adjuvantée contre le charbon avec des squalènes contre le charbon apparaît infondée, ce syndrome résultant plutôt du contexte même du conflit. Au terme de l'analyse des données d'immunogénicité il apparaît néanmoins clairement que les adjuvants participent d'une meilleure réponse immunitaire contre le virus. Cette réponse est tellement favorable que la question s'est posée de savoir si une deuxième injection s'avérait nécessaire. Cette question a

été tranchée il y a quelques semaines par le CHMP. Toutefois il faut garder à l'esprit les zones d'ombre qui existent de façon générale en terme de vaccination antigrippale et qui sont réactivées à l'occasion de la pandémie et de son vécu sociétal : quelle sera la protection induite ? Quel lien peut-on établir entre immunogénicité et prévention des formes graves ? Deux injections sont-elles indispensables sur les terrains hors du commun : immunodéprimés, enfants...?

Enfin, une dernière polémique est apparue concernant les flacons multidoses contenant un conservateur, inhérent à une vaccination de masse, le thiomersal. A l'heure actuelle, aucune dangerosité n'a été démontrée d'autant que les doses injectées sont trop minimes pour provoquer une quelconque toxicité.

L'AMM française a été responsable de l'analyse du dossier Panenza, seul vaccin non adjuvanté dans le cadre d'une procédure décentralisée. Le consensus d'expert a été clair : l'immunogénicité est obtenue avec une seule dose pour ce vaccin aussi. Les politiques ont été obligés de commander des doses sans connaître l'immunogénicité du vaccin ce qui pose plusieurs questions : Néanmoins, il n'y a pas de raison objective de penser que ce vaccin soit moins bien toléré ou moins efficace que les vaccins saisonniers.

L'hostilité antivaccinale à laquelle nous assistons pose problème. Elle relève probablement de réaction de rejet et de focalisation des peurs. Dans un premier temps la société a craint l'épidémie, préoccupée qu'elle était de la nécessité de disposer d'un vaccin. A ce jour la maladie est peu crainte par la société et il y a un rejet de la vaccina-

tion qui porte dorénavant les craintes. Il sera important d'analyser les mécanismes intimes de ce phénomène car à l'occasion d'autres crises sanitaires nous devons plus anticiper ces réactions sociales. *“Le plus grand danger à l'heure actuelle n'est pas, si je puis dire, dans les événements eux-mêmes. Il est dans l'énerverment qui gagne, dans l'inquiétude qui se propage, dans les impulsions subites qui naissent de la peur, de l'incertitude aiguë, de l'anxiété prolongée”*. Cette maxime de Jean Jaurès n'a rien à voir avec la grippe mais elle se rapproche du phénomène que nous avons observé. Mais la grippe est une maladie complexe. Nous n'avons probablement pas assez communiqué sur le fait que ce virus n'est pas anodin dans la mesure où il peut provoquer des détresses respiratoires aiguës difficiles à traiter et potentiellement létales et que les cas graves concernent les jeunes.

LA COMMISSION DE PHARMACOVIGILANCE

Pr Louis MERLE

Président de la Commission de Pharmacovigilance

Je vais aborder au cours de ma présentation le bilan annuel de la commission de pharmacovigilance à travers plusieurs cas que nous avons examinés.

Nous avons notamment évoqué le Fondaparinux, un anticoagulant intéressant qui dispense de contrôle des plaquettes ou de la coagulation. Ce produit de synthèse est une héparine de très bas poids moléculaire. Le Fondaparinux nécessite une seule injection quotidienne et s'élimine par les reins. A première vue, ce médicament réunit de nombreuses qualités. Cependant, ce produit est utilisé à des doses relativement élevées chez des personnes âgées alors qu'elles souffrent souvent d'insuffisance rénale ce qui entraîne des surdosages et des saignements graves. Face à ces cas très sérieux, les services de réanimation sont démunis car ils ne disposent pas d'antidote. Il existe une forme peu dosée à 1,5 mg qui n'a pas été considérée comme suffisamment efficace ; j'espère qu'un accord interviendra rapidement pour la mettre sur le marché.

La varécliline est un agoniste partiel des R_{Nn} qui permet d'aider à l'arrêt du tabac en stimulant les récepteurs nicotiques pour atténuer le phénomène de manque. Malheureusement, l'arrêt de la consommation du tabac semble être associé à une augmentation des troubles psychologiques : angoisse, dépression, idées suicidaires voire tentatives de suicide. A priori, le médicament n'induit pas ces comportements mais il est probable que l'arrêt du tabac entraîne des phénomènes de manque et que des problèmes cardio-vasculaires puissent apparaître ultérieurement en raison d'un terrain athéromateux et coronaire. Dans l'ensemble, ce produit n'apparaît pas dangereux mais son efficacité n'est pas supérieure à celle des gommes nicotiques.

J'en viens à un produit souvent mal utilisé : la desmopressine. Le néphron, dans sa partie terminale, collectrice traverse des zones très salées. La desmopressine qui est un analogue de l'hormone antidiurétique rend cette portion terminale collectrice perméable à l'eau. De l'urine peut donc être réabsorbée et provoquer, si les phénomènes sont excessifs, une intoxication par l'eau. La

desmopressine existe sous plusieurs formes, notamment intra-nasale et orale. Chez l'enfant souffrant d'énurésie nocturne primaire l'utilisation excessive du spray nasal peut aboutir à une surcharge en eau qui entraîne une baisse de la natrémie. De ce fait, l'indication énurésie a été retirée de la forme spray intra-nasal. En revanche, l'indication relative à la nycturie associée à une polyurie nocturne a été maintenue chez l'adulte de moins de 65 ans. Cependant, de nombreux patients âgés et souffrant de problèmes de prostate se voient prescrire ce produit alors qu'une telle indication est hors AMM. Ce médicament étant remboursé, les maisons de retraite préfèrent recourir à ce produit plutôt que d'utiliser des couches, plus onéreuses.



La trimédazine est une molécule utilisée dans la prophylaxie de l'angor et, en situation d'appoint, pour les acouphènes, vertiges et baisses d'acuité visuelle. Pour ces dernières indications, l'arsenal thérapeutique est très réduit et la trimédazine, malgré ses effets secondaires, est l'une des seules molécules efficaces. Ce produit peut entraîner des baisses de pression artérielle, des problèmes rénaux et des aggravations de syndrome extra-pyramidal ou de maladie de Parkinson.

En matière de traitement de la maladie de Parkinson, les agonistes dopaminergiques et des récepteurs 5HT_{2b} sont parfois utilisés. Parmi eux, le pergolide joue également sur les récepteurs de la sérotonine. Certains de ces récepteurs sont situés sur les valves cardiaques et leur stimulation peut entraîner une perte de souplesse et d'élasticité de ces valves avec, à terme, des phénomènes d'insuffisance valvulaire. La

prescription de ce médicament doit donc s'accompagner d'une surveillance échographique en début de traitement puis tous les 6 à 12 mois. Dans l'ensemble, ce produit est peu utilisé mais il a fait l'objet de mésusages. Par ailleurs, ce type de produit peut entraîner des troubles du comportement qui ont fait l'objet d'une lettre du directeur de l'Afsaps. Les malades peuvent développer une dépendance aux jeux, des troubles compulsifs qui les amènent à dépenser toutes leurs économies ou encore des phénomènes d'hypersexualité, parfois très problématiques au sein d'un couple. Il est à noter que malheureusement le corps médical a mis du temps à reconnaître ces effets secondaires. Tous les médicaments antiparkinsoniens peuvent induire ce type de problème.

Le Benfluorex. C'est un adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. Ce produit partage un métabolisme commun avec les anorexigènes dérivés des amphétamines. Ce médicament est surveillé depuis longtemps car son administration peut s'accompagner de la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire ou de valvulopathies. Plus récemment, des études réalisées par le CHU de Brest dans le cadre du PMSI ont montré que ce produit peut favoriser les insuffisances mitrales. On attend les résultats d'une étude qui a comparé l'efficacité du Benfluorex associé à des sulfamides hypoglycémifiants à celle de la pioglitazone également associée aux sulfamides. Cette étude s'accompagne d'une surveillance échographique au début du traitement puis à 52 semaines pour détecter d'éventuelles anomalies cardiaques. Les médecins n'utilisent pas ce produit de façon adéquate et le prescrivent de façon excessive. Par ailleurs, un travail de la CNAM doit étudier les relations entre la prise de ce produit et la survenue d'éventuelles pathologies cardiaques.

Monsieur Vittecoq a présenté le vaccin contre la grippe A (H1N1).

En complément, l'Afssaps a communiqué des informations sur l'état d'avancement de la vaccination en France et dans d'autres pays. En France, sur 100 000 doses du vaccin Pandemrix, 82 effets indésirables ont été signalés dont 4 effets graves même s'il convient de les relativiser. Il s'agit d'un patient qui souffrait déjà d'atteinte démyélinisante et qui a fait une poussée de démyélinisation, un syndrome de Guillain-Barré

mineur, un œdème de Quincke et un bronchospasme accompagné d'urticaire. Quelques réactions locales ont également été relevées.

A l'étranger, en Belgique, sur 68 000 doses injectées, 30 effets indésirables ont été enregistrés ; au Danemark sur 360 000 doses administrées, 13 effets indésirables ont été notés et en Suède sur 1 400 000 vaccins, 600 effets indésirables ont été consignés. Ces effets indésirables demeurent rares et aucun

effet majeur n'est à déplorer. Il n'y a donc pas de raison de s'inquiéter. A noter que le Panenza qui est un vaccin sans adjuvant sera bientôt disponible.

De plus, deux nouveautés sont à noter : désormais les patients peuvent déclarer des effets indésirables sur le site de l'Afssaps et la coordination européenne se développe lorsqu'il s'agit de modifier ou de retirer une AMM. En effet, lorsque l'on veut procéder à une modification, on doit immédiatement

en informer l'EMA. Certes, on peut toujours retirer un produit du marché si nécessaire mais notre indépendance à tendance à se réduire. Il n'est pas sûr que cette uniformisation soit une bonne chose car les cadres de vie et les habitudes alimentaires des Européens diffèrent selon les régions. Sans doute faut-il continuer à prendre en compte les particularités propres à chaque pays. Je vous remercie.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE



Pr Claire Le Jeunne

Vice-Présidente de la Commission de la Transparence

Activité : Avis rendus

Demandes	2009 (janv-oct)	2008 Janv-sept	2007
Inscription	224	177	267
Renouvellement d'Inscription	130	120	403
Extension d'Indication	37	36	41
Autre	155	115	229
Total	546	448	940

HAS

1

SMR attribués

1. SMR IMPORTANT	241	88%
2. SMR MODERE	15	5%
3. SMR FAIBLE	9	3%
4. SMR INSUFFISANT	9	3%

HAS

2

Commentaires

1. La proportion d'insuffisant reste identique mais des SMRI en oncologie commencent à se voir
2. Problèmes du passage à 15% des SMR faible et différence entre modéré et faibles à revoir probable révision attendue de ces classes
3. Décret en cours; réévaluation à venir
4. Réflexion de la CT prévue sur le thème

HAS

3

ASMR Attribuées

1. ASMR I	:	2
2. ASMR II	:	5
3. ASMR III	:	7
4. ASMR IV	:	16
5. ASMR V	:	232

Evaluations en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale

1. Saisine 2008, réalisée en 2008-2009

- Thalidomide
- Dans 19 indications (Réactions chroniques du greffon contre l'hôte, Aftose sévère, Lupus érythémateux cutanés résistants, Maladie de Jessner-Kanof, Réactions lépreuses de type II, Myélome réfractaire et/ou en rechute, Splénomégalie myéloïde, Myélodysplasie, Lymphome à cellules B, Amylose, Prurigo nodulaire de Hyde, Sarcoïdose cutanée, Erythème polymorphe, Histiocytose à cellules de Langerhans, Mélanome de la peau, Lichen érosif buccal, Mucinose cutanée (scléromyxœdème), Polyarthrite juvénile avec début systémique, Maladie de Crohn)

Commentaires :

Beaucoup d'ASMR 5

- Les études versus placebo ne permettent pas de donner des ASMR.
- La méthodologie des comparaisons indirectes est perfectible même si les méta analyses sont prises en compte par la commission.
- Les guidelines de l'AMM enferment les molécules dans un carcan méthodologique même objectif même population d'étude mêmes résultats y a t il la place pour une ASMR ?

Evaluations en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale

1. Saisine 2009 en cours de réalisation

- Immunoglobulines intraveineuses
 - Myasthénie, myopathies inflammatoires
- Endoxan, Cellcept, Imurel, Arava, Ciclosporine, Methotrexate, Mabthera
 - Myopathies inflammatoires
- Tégéline, Mabthera, Rémicade
 - Pemphigus cicatriciel
- Circadin
 - TRVS de l'enfant et de l'adulte,

Problèmes particuliers de la cancérologie

1. Que faire des études arrêtées en cours de route pour lesquelles l'objectif principal n'est pas atteint.
2. Problème des sous groupes à posteriori avec mise en évidence d'une mutation chez les répondeurs.
3. Disponibilité des tests diagnostics nouveaux marqueurs en routine.

Evaluations en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale

1. Saisine 2009 en cours de réalisation (2)

- Toutes les spécialités à base de magnésium non associé
 - Carences avérées secondaires à une entéropathie sévère ou associées à une tubulopathie ou un syndrome néphrotique
- Trolamine
 - Erythème secondaire à des traitements radiothérapeutiques
- Néorecormon
 - Anémie lors de l'infection au VHC

Réévaluation de classes en 2009 avec un impact sur 2010

- 1. Réévaluations de classe réalisées en 2009**
 - Piroxicam
 - Traitements locaux des vaginites
 - Calcitonines
 - Bains de bouche
 - Médicaments de l'HTAP
 - Hémostatiques chirurgicaux
 - Hormones de croissance chez les sujets non déficitaires
 - Inhibiteurs de la pompe à protons
 - Place des hypolipémiants dans le traitement des hypercholestérolémies et la prévention cardio-vasculaire (médico-économique)
- 2. Réévaluations de classe démarrées en 2009**
 - Interférons dans la SEP
 - Neuroleptiques atypiques dans la schizophrénie
 - Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique (médico-économique)

CT et l'europe

- 1. Participation à des travaux européens Euro net HTA (Health Technology Assesment) pour avoir une évaluation commune ou bien des critères proches**
- 2. Nombreux workshops, séminaires réunions dédiées à ce problème**

Objectifs

- 1. Diminuer le plus possible la période administrative**
- 2. Avoir une évaluation européenne**
- 3. Réduire les coûts en développant des essais répondant aux critères des 2 autorités (AMM, HTA)**
- 4. Souhait de rencontre anticipée avec les autorités d'HTA**

Travaux européens en cours :

- 1. L'HTA peut elle rejoindre l'AMM ?
Ou avoir lieu en même temps ?**
- 2. Peut il y avoir des guidelines européens comme pour l'AMM ?**
- 3. Peut on prévoir un prix européen ?**

Le site Internet a été adopté

- Le site Internet a contribué à diffuser une information plus rapide et plus efficace :
- un accès aux programmes et leurs mises à jour immédiates,
 - une mise à disposition des documents et présentations aux participants,
 - un service en évolution pour ses membres.

api Association des Pharmaciens de l'Industrie

Club de la Communication Santé **CS**

ACCUEIL | API & CCS | THÈMES DES FORMATIONS | AGENDA | DOCUMENTATION | INSCRIPTION & CONTACT

REGULATION ECONOMIQUE DU MEDICAMENT : Actualité

Mardi 23 Mars 2010 - 9h- 15h

Principaux thèmes abordés :

- ✓ Maîtrise des dépenses, équilibre des comptes
- ✓ Politique conventionnelle du C.E.P.S.
- ✓ Contrôle des dépenses et financement de la T2A

Les programmes des réunions 2010 sont en ligne

Pionniers dans la formation continue des industries de santé, l'Association des Pharmaciens de l'Industrie (API) et le Club de la Communication Santé (CCS) élaborent, sous leur égide, des programmes de formation et des événements basés sur l'apprentissage et le perfectionnement des connaissances les plus actuelles en matière de médicament... afin de promouvoir toutes études et de faciliter toutes discussions relatives à la communication et la santé en général.

Vous trouverez en ligne les programmes des prochaines réunions :

- Produits de santé à "l'hôpital privé" : 16 février
- Programmes d'accompagnement patients : 16 mars
- Régulation économique du médicament : 23 mars
- Nouvelle commission de la Publicité : 30 mars
- Note d'intérêt thérapeutique hospitalière : 1er avril
- Commission de la Transparence : 27 mai

Bonne lecture.

Accès direct

HÔPITAL PRIVÉ Processus achats & accès à l'innovation Mardi 16 février 2010, 9h-15h Pavillon Dauphine - 75116 Paris DÉCOUVRIR L'ÉVÈNEMENT	PROGRAMMES PATIENTS Éducation thérapeutique, Programme d'apprentissage Mardi 16 mars 2010, 9h-15h Pavillon Dauphine - 75116 Paris DÉCOUVRIR L'ÉVÈNEMENT	RÉGULATION ÉCONOMIQUE DU MÉDICAMENT Mardi 23 mars 2010, 9h-15h Pavillon Dauphine - 75116 Paris DÉCOUVRIR L'ÉVÈNEMENT
COMMISSION DE LA PUBLICITÉ Mardi 30 mars 2010, 9h-15h Pavillon Dauphine - 75116 Paris DÉCOUVRIR L'ÉVÈNEMENT	N.I.T.H. Note d'intérêt Thérapeutique Hospitalière Jeudi 1er avril 2010, 9h-15h Pavillon Dauphine - 75116 Paris DÉCOUVRIR L'ÉVÈNEMENT	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Jeudi 27 mai 2010, 9h-15h Pavillon Gesteur - 75116 Paris DÉCOUVRIR L'ÉVÈNEMENT

Newsletter
Abonnez-vous pour recevoir notre newsletter & CCS et être informé de tous nos événements. [Inscrivez-vous]

Devenir membre
Vous souhaitez devenir membre ? [Inscrivez-vous]

Documentation
Bulletins, comptes rendus de réunion, ... [Consultez notre documentation]

Réagissez !
Vous souhaitez réagir sur un thème, soumettre des sujets de formations, vous souhaitez nous suggérer ? [Contactez-nous]

Rendez-vous sur...
www.apiccs.com