

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du  
rapport entre les bénéfices et les  
risques des produits de santé N°4

---

Compte-rendu de la réunion du 19 septembre 2013

---

## **PARTICIPANTS**

### **Membres de la Commission :**

Nicolas ALBIN  
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC  
Michel BIOUR  
Jean-Benoît CHENIQUE  
Isabelle DEBRIX  
Christophe DUGUET  
Christian FLAISSIER  
Claire GUY  
Pierre-Yves HATRON  
Hélène POLLARD  
Willy ROZENBAUM  
Martine TEBACHER ALT  
Stéphane TELLEZ  
Albert TRINH-DUC

### **Participants de l'ANSM :**

Anne BLAZY  
Alban DHANANI  
Cécile DELVAL  
Gwennaëlle EVEN  
Sandrine FAGET  
Sara HENRY  
Liliana KAPETANOVIC  
Carole LE SAULNIER  
Annie LORENCE  
Pascale MAISONNEUVE  
Françoise MANCEL  
Marc MARTIN  
Nathalie MORGENSZTEJN  
Florent PERIN-DUREAU  
Camille PIERRES  
Nathalie RICHARD  
Cécile ROCHE  
Nessryne SATER  
Aurélien VITORES

**Secrétariat de la Commission :**

David MORELLE, chef du pôle coordination conseil et commissions (STRAT)  
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire, secrétariat des commissions (STRAT)  
Patricia ESTRELLA, gestionnaire, secrétariat des commissions (STRAT)  
Magali RODDE, coordinatrice, secrétariat des commissions (STRAT)  
Audrey SERRA, coordinatrice, secrétariat des commissions (STRAT)

## Ordre du jour

<b>I. Approbation du compte-rendu de la commission du 4 juillet 2013 .....</b>	<b>4</b>
<b>II. Adoption du règlement intérieur de la commission.....</b>	<b>5</b>
<b>III. Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de sa réunion de juillet 2013 .....</b>	<b>5</b>
<b>IV. Dossiers thématiques.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Examen des conflits d'intérêt .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte.....</b>	<b>9</b>
<b>Sofosbuvir .....</b>	<b>10</b>
<b>Simeprevir .....</b>	<b>14</b>
<b>Ikervis .....</b>	<b>16</b>
<b>Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU).....</b>	<b>20</b>
<b>Velcade (bortezomib).....</b>	<b>20</b>

La séance est ouverte à 9 heures 40.

## **I. Approbation du compte-rendu de la commission du 4 juillet 2013**

David MORELLE tient à préciser que, contrairement à ce qui a été indiqué par le Président lors de la précédente séance, la commission peut être amenée à se prononcer sur le principe d'octroi ou non d'une RTU.

Claire GUY demande si le compte rendu est soumis aux intervenants extérieurs pour relecture. Elle cite, à titre d'exemple, les experts intervenus dans le cadre de la présentation du dossier baclofène.

David MORELLE répond par la négative, précisant que le compte rendu fait uniquement l'objet d'un premier contrôle par les équipes de l'ANSM.

Cécile DELVAL propose que la possibilité de soumettre les extraits de compte rendu concernant les experts soit examinée au cas par cas.

Claire GUY suggère que cette disposition figure au règlement intérieur.

David MORELLE répond que le règlement intérieur ne précise pas les modalités de rédaction et validation du compte-rendu.

*En l'absence d'observations complémentaires, le compte-rendu de la commission du 4 juillet 2013 est adopté à l'unanimité des voix.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.*

Albert TRINH-DUC fait remarquer que, lors de la précédente séance, un certain nombre de questions d'ordre juridique étaient restées en suspens au sujet du dossier baclofène. Il demande des précisions sur ce point.

Cécile DELVAL répond que les questions demeurent en cours d'examen. En ce qui concerne le délai de mise en œuvre de la RTU de baclofène, elle précise que des discussions relatives à la finalisation du protocole et aux modalités pratiques sont en cours avec les laboratoires. Elle pense que le dossier pourra être représenté à l'occasion de la commission du mois de novembre, au plus tard.

Albert TRINH-DUC demande si la publication d'une RTU répond à un calendrier précis.

Carole LE SAULNIER répond que le Code de la Santé publique n'impose pas de calendrier en matière de publication des RTU. Elle précise que le protocole d'intervention adressé aux firmes est quant à lui encadré sur le plan calendaire.

Albert TRINH-DUC demande si le processus des ATU est similaire en termes de calendrier.

Cécile DELVAL répond qu'un mode opératoire a été mis en place qui vise à traiter en priorité les demandes d'ATU répondant aux besoins les plus urgents. Elle note que le processus RTU n'existait pas auparavant et que les discussions avec les laboratoires prennent nécessairement du temps.

Nicolas ALBIN tient à préciser que les délais de réponse aux demandes de remboursement et de passage devant la HAS répondent à des obligations précises, notamment pour les RTU.

## II. Adoption du règlement intérieur de la commission

David MORELLE précise que des modifications de forme ont été apportées au règlement intérieur afin d'uniformiser les libellés entre les différents types d'instance (groupes de travail, comités d'interface, etc.).

Sur le fond, les modifications par article se déclinent notamment comme suit :

- **Article 11-1**  
Le règlement invite désormais formellement les participants à déclarer tout nouveau conflit d'intérêt avec les dossiers examinés, ce qui était implicite auparavant.
- **Article 11-2**  
Il est précisé que les experts entendus en plus des membres « n'assistent » ni à la délibération ni au vote (au lieu de « ne participent »). En cas de téléconférence pour les experts supplémentaires, les expressions « dans les conditions permettant d'assurer la collégialité des débats et « ...dont les débats sont retransmis de façon continue » ont été supprimées. Ces notions étant déjà comprises dans l'expression « garantissant une participation effective ».
- **Article 11-4**  
Il est précisé que les votes à main levée sont consignés « nominativement », sachant qu'un vote à bulletin secret est « de droit » si l'un des membres le demande.
- **Article 13-5**  
L'expression « de la responsabilité » est remplacée par « mise en œuvre » dans la phrase « la communication sur les dossiers traités par la commission est « mise en œuvre » par l'ANSM ».
- **Article 13-6**  
Il est précisé que « la mention de la nature des liens de parenté dans le traitement des conflits d'intérêt via la phrase « la nature des liens d'intérêts détenus par ces proches parents et le montant des sommes perçues ou des participations financières ne sont pas rendus publics ».
- **Article 14**  
Cet article est refondu pour éviter toute ambiguïté, le principe étant la transparence conciliée avec le respect d'obligations de réserve et de confidentialité nécessaires dans le temps de la décision afin d'en préserver la transparence. Comme la loi l'indique, l'ANSM rend public les ordres du jour et les comptes rendus. L'Agence rend également public les extraits vidéo et bientôt les diapositives qui sont projetées en séance. Il est précisé que les débats des commissions sont confidentiels mais que les données, dossiers et documents soumis à l'examen des membres peuvent être rendus publics dès lors qu'ils ne revêtent plus du caractère préparatoire, c'est-à-dire lorsque la décision de l'Agence sur le sujet examiné par la commission aura été prise, sous réserve de l'occultation des éventuels secrets protégés par la loi.

Nicolas ALBIN revient sur la procédure de vote à main levée, soulignant que celle-ci peut induire un effet de panurgisme. Par ailleurs, il remarque que, bien que les débats de la commission soient confidentiels, les votes sont filmés, ce qui peut faire peser sur les membres de la commission une certaine pression. Il demande par conséquent si une solution de vote électronique pourrait être envisagée.

David MORELLE indique être très favorable à la mise en place d'un dispositif de vote électronique. En cas de difficultés, le vote à bulletin secret constitue une alternative acceptable.

Albert TRINH-DUC note que les membres de l'instance, en acceptant de siéger, savaient qu'ils s'exposaient. En effet, on connaissait la volonté de l'Agence de faire preuve d'une transparence maximale.

Willy ROZENBAUM souligne son sentiment que la transparence, si elle peut avoir pour écueil de lisser les discours, est un apprentissage intéressant.

*Le règlement intérieur de la commission est adopté à l'unanimité.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.*

## III. Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de sa réunion de juillet 2013

Un évaluateur de l'ANSM propose de revenir sur les dossiers examinés par le CHMP au mois de juillet.

Au total, 8 demandes d'AMM ont abouti lors de la réunion :

- Giotrif indiqué dans le traitement du cancer des poumons ;
- Incresync (alogliptine, pioglitazone), Vipdomet et Vipidia indiqués dans le traitement du diabète de type II ;
- Ultibro Breezhaler/Xoterna Breezhaler indiqués dans le traitement du COPD ;
- Tybost indiqué dans le traitement du VIH en association avec un inhibiteur de protéase ;
- Grastofil indiqué dans le traitement de la neutropénie.

7 dossiers d'extension d'indications thérapeutiques ont également été examinés, ils concernent Eylea, Ilaris, Prezista, Revolade, Simponi, Stelara, Zonegran.

Deux opinions négatives ont été prononcées, l'une concernant Delamanid dans le traitement des tuberculoses multi-résistantes et l'autre Xeljanz dans le traitement des arthrites rhumatoïdes.

S'agissant du dossier Xeljanz (tofacitinib), la firme a demandé une indication de traitement des arthrites rhumatoïdes modérées à sévères. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de JAK 1 à 3 qui interagit avec le système immunitaire. Le produit est intéressant du fait de la petite taille de la molécule qui permet d'envisager un traitement oral. Toutefois, de nombreux problèmes ont été mis à jour à l'examen du dossier. En termes d'efficacité mais aussi sur le profil de sécurité qui est apparu très inquiétant avec notamment un taux élevé d'infections opportunes. Des taux élevés de cancers, lymphomes, accidents cardio-vasculaires et perforations gastro-intestinales ont également été relevés.

Au premier tour, le CHMP a demandé une indication en cas d'échec du méthotrexate. Dans le cadre du réexamen du dossier, la firme a souhaité une troisième ligne uniquement pour la dose à 5 mg qui montrait une inefficacité sur les lésions structurelles. Sachant que des alternatives existent dans le traitement des arthrites rhumatoïdes, il n'existe pas de comparatif actif. La firme avait proposé un plan de gestion des risques, mais les mesures de minimisation du risque ne paraissaient pas adéquates. Le CHMP a ainsi émis une opinion finale négative à la majorité.

Le dossier d'arbitrage concernait le ketoconazole. Il a été déclenché par la France en 2011 suite à une réévaluation bénéfice/risque défavorable dans les indications antifongiques qui a conduit à la suspension de l'AMM en France. Il est cependant apparu qu'un besoin médical existait dans l'indication du syndrome de Cushing. Il convient en outre de noter que le produit a été retiré du marché par la firme, pour des raisons commerciales, dans plusieurs pays européens. L'hépatotoxicité du produit apparaissait enfin plus élevée avec le ketoconazole qu'avec les autres antifongiques existants. Des cas de nécroses hépatiques, de cirrhoses hépatiques et de lésions hépatocellulaires ont été rapportés dès le premier mois de traitement avec la dose recommandée d'usage (200 à 400 mg).

Lors du CHMP de juillet, la firme a proposé l'indication d'infections fongiques superficielles avec un besoin médical estimé à 2 000 patients. Le CHMP a considéré que les infections visées étaient des infections bénignes pour lesquelles des alternatives existaient par ailleurs. Un groupe d'experts a en outre émis un avis unanimement défavorable concernant cette indication. Le CHMP a ainsi recommandé la suspension de l'AMM du ketoconazole. Au moins de juillet la FDA a informé le CHMP de sa décision de restreindre le RCP. La firme n'a pas souhaité déposer de dossier d'AMM pour l'indication du syndrome de Cushing. Environ 250 patients ont été traités pour un syndrome de Cushing avec du ketoconazole dans le cadre d'ATU nominatives. Un dossier de demande d'AMM sera prochainement soumis par un laboratoire militaire italien dans l'indication du traitement du syndrome de Cushing. Il sera traité dans le cadre d'une procédure accélérée.

Le dossier Hemangirol (propranolol) pour lequel la France est l'Etat rapporteur a également été discuté. La demande d'indication est l'hémangiome infantile prolifératif chez les nourrissons de cinq semaines à cinq mois avec une posologie de 3 mg/kg/jour en deux fois après la prise d'un biberon. L'hémangiome est une tumeur bénigne qui apparaît chez 3 à 10% des nourrissons entre 4 et 6 semaines de vie, qui peut se compliquer dans environ 12 % des cas et nécessite alors un traitement. Ces tumeurs sont très hétérogènes que ce soit en termes de localisation, de taille et de risques de complication. On les observe le plus souvent chez les sujets de sexe féminin et chez les prématurés. Le mécanisme d'action du produit est basé sur un effet hémodynamique local, un effet antiangiogénique et un effet apoptotique. Aucune objection majeure n'a été émise concernant ce dossier. Le programme proposé par la firme englobait à la fois des études de pharmacocinétique, avec une présentation adaptée à l'enfant (solution orale), des études de doses répétées et une étude pivot efficacité/sécurité randomisée en double aveugle propranolol vs placebo. Les résultats de

l'étude pivot ont montré une diminution significative de la tumeur aux doses recommandées de traitement. Sur le plan de la sécurité, quatre risques connus du propranolol ont été identifiés :

- hypotension ;
- hypoglycémie ;
- bradycardie ;
- bronchospasme.

Aucun décès n'a été recensé lors des essais cliniques. Un décès a été observé dans le cadre d'une ATU. 34 cas sévères sont dénombrés, dont 4 liés au traitement. Le CHMP a considéré le rapport bénéfice/risque positif et attend un rapport d'inspection de routine attendu pour le mois d'octobre.

Enfin, les débats ont porté sur Defitelio (defibrotide) qui a fait l'objet d'un réexamen suite à un avis défavorable initial pour les indications suivantes :

- traitement et prévention des maladies veino-occlusives hépatiques chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellule souche hématopoïétique, secondaire aux chimiothérapies très invasives avant la greffe ;
- traitement des maladies veino-occlusives sévères.

Un groupe d'experts s'est réuni et a proposé de rendre un avis positif pour l'indication de traitement des maladies veino-occlusives sévères post-greffe. Le besoin a été estimé à environ 1 000 patients. L'indication de prévention a été refusée suite à l'analyse des résultats d'une étude pivot montrant une efficacité non significative. Des problèmes de bonnes pratiques cliniques ont en outre été mis à jour lors d'une inspection. Le CHMP a par conséquent émis un avis favorable pour l'indication de traitement et un avis défavorable pour l'indication de prévention. Un registre apparenté à un essai clinique a été demandé s'agissant de l'indication de prévention. En cas d'avis favorable de la commission européenne pour l'indication de traitement, les ATU nominatives cesseront et les conditions de prescription vont être restreintes.

Nicolas ALBIN demande si la France a émis une opinion favorable ou défavorable s'agissant du Defitelio.

L'évaluateur de l'ANSM répond que la France a émis une opinion défavorable pour les deux indications.

Nicolas ALBIN se demande s'il ne serait pas intéressant d'avoir un focus sur les décisions prises par le CHMP pour lesquelles la France émet un avis défavorable. Cela permettrait aux instances qui interviennent en aval de tenir compte de ces avis dans la prise en charge du médicament sur le territoire national.

Cécile DELVAL explique qu'en concertation avec Liliana Kapetanovic l'ANSM s'efforce de repérer les dossiers pour lesquels la France émet un avis négatif. Des réunions sont également prévues avec la HAS de façon à relayer les discussions ayant eu lieu au CHMP et les avis émis par les commissions.

Isabelle DEBRIX s'enquiert de la date de fin des ATU pour le Defitelio.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les ATU seront suspendues une fois l'avis définitif de la commission européenne rendu et le produit commercialisé.

Un évaluateur de l'ANSM explique que dès qu'un avis favorable est rendu par le CHMP, l'Agence contacte la firme de manière à enclencher le processus de mise à disposition du produit conforme à son AMM c'est-à-dire avec une notice et un étiquetage conformes. Dès lors que l'AMM est notifiée par la commission européenne, le laboratoire dispose d'un délai de trois mois pour réaliser les articles de conditionnement. Passé ce délai, les ATU nominatives ou de cohorte sont arrêtées par l'ANSM. A partir de ce moment est enclenché un processus par la DGS, la Sécurité Sociale et la Direction générale de l'offre de soin qui vise à s'assurer que le produit pourra continuer à être mis à disposition dans les hôpitaux afin que les patients puissent continuer à être traités avec une prise en charge financière, jusqu'à ce que le Comité économique des produits de santé ait statué sur le prix.

Willy ROZENBAUM souhaite avoir des précisions sur le dossier Incresync, médicament qui a obtenu un avis favorable alors que la France a voté contre. Il souhaite savoir comment le dossier va être géré au niveau national, le produit contenant de la pioglitazone, substance suspendue en France, mais pas en Europe.

Cécile DELVAL indique que ce sujet va être porté au PRAC.

## IV. Dossiers thématiques

### 1. Examen des conflits d'intérêt

David MORELLE indique que conformément au tableau d'aide à l'analyse des liens d'intérêts, un conflit d'intérêt important lié au financement de l'association SOLENSI par le laboratoire Gilead pour un montant supérieur à 10 000 euros a été détecté avant la séance. Mme POLLARD ainsi que le président et le vice-président en ont été informé par mail avant la séance. Néanmoins, l'ANSM a cependant considéré qu'en opportunité, sur ce dossier en particulier, la présence de Madame POLLARD, administratrice bénévole de l'association, était nécessaire pendant la présentation et les débats. Il est cependant proposé que Mme POLLARD n'assiste en revanche pas aux délibérations ni au vote.

Hélène POLLARD met en avant le fait que les financements des laboratoires privés représentent moins de 5 % du budget de l'association SOLENSI. Les préoccupations de cette dernière sont très éloignées du sujet des ATU de cohorte liées au traitement du VHC puisqu'elle ne se préoccupe sans doute pas suffisamment des traitements des personnes qu'elle accompagne. Le véritable conflit d'intérêt concernerait davantage le TRT5 au sein duquel Hélène POLLARD représente l'association SOLENSI. Or cette situation n'est pas prise en charge par l'ANSM, le TRT5 (groupement inter-associatif Traitements&Recherche thérapeutique) n'étant pas considéré comme une association mais comme un collectif d'associations. Elle remercie néanmoins l'ANSM de finalement lui permettre d'assister à la présentation et de participer aux débats.

Willy ROZENBAUM fait remarquer que le positionnement des associations vis-à-vis des laboratoires n'est aucunement complaisant.

Nicolas ALBIN cite le cas d'associations de patients intervenant en support d'une demande d'ATU ou de RTU. A son sens, ce ne doit pas être le rôle de celles-ci.

Hélène POLLARD partage cet avis, soulignant toutefois que le rôle des associations peut être d'expliquer pourquoi une demande d'ATU ou de RTU est utile et significative ou non.

Christophe DUGUET souligne l'importance de ne pas faire de faux procès aux associations. Si certaines associations ont des pratiques discutables, beaucoup de médecins de CHU soutiennent également les dossiers des laboratoires. Ce n'est pas pour autant qu'il faut jeter le discrédit sur l'ensemble des médecins. A son sens, il importe d'examiner les cas de conflit d'intérêt au cas par cas en appliquant les mêmes critères pour chacun des membres de la commission. En d'autres termes, faut-il exclure tous les représentants de l'AP-HP au motif que certains laboratoires financent l'AP-HP. Il ne faudrait pas qu'une fixation soit faite sur le cas des associations.

David MORELLE rassure Monsieur DUGUET sur le fait que le traitement des cas de conflit d'intérêt est strictement identique pour tous les membres de la commission. Une grille d'aide à l'analyse permet de détecter les éventuels conflits d'intérêt à la lecture des liens d'intérêt déclarés. Les membres susceptibles d'être concernés par une situation de conflit d'intérêt sont contactés avant la séance de façon à pouvoir engager un dialogue avec eux. La doctrine de l'ANSM en la matière évoluera au fil du temps en prenant en compte les évolutions observées et dans un souci perpétuel de transparence.

Jean-Benoît CHENIQUE souligne le rôle des associations de patients dans le cadre de la démocratie sanitaire. S'il est normal que celles-ci revendiquent l'absence de liens d'intérêt entre les laboratoires et les médecins, il faudrait également que les associations de patients s'obligent à la réciproque.

Christophe DUGUET met en avant le fait que les associations de patients qui participent aux commissions ont reçu un agrément pour représenter les usagers du système de santé. Ce dernier est octroyé par une commission créée par la loi et qui est chargée d'examiner l'indépendance des associations que ce soit vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique ou de tout mouvement sectaire. Il ne saurait par conséquent siéger au sein des commissions des associations créées par des laboratoires. Depuis trois ans, la loi sur la sécurité sanitaire prévoit la déclaration obligatoire et la publication sur le site de la HAS de l'ensemble des financements reçus par les associations de la part des laboratoires pharmaceutiques. Il apparaît par exemple qu'un laboratoire subventionne une quarantaine d'associations pour un montant moyen de 250 euros. C'est réellement méconnaître la situation des associations que d'imaginer des collusions avec les laboratoires.

Willy ROZENBAUM estime en effet qu'il convient de ne pas nier le fait que les associations pâtissent d'une diminution très importante de leurs financements.

## **2. Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte**

Willy ROZENBAUM introduit en indiquant que dans le domaine des hépatites de nombreux produits vont arriver, une évolution thérapeutique est en cours, la commission va ainsi probablement être saisie à plusieurs reprises dans les prochains mois et années.

Nathalie MORGENSZTEJN tient à souligner que la relation de l'Agence avec le TRT5 et le collectif Hépatites virales s'inscrit dans une synergie tout à fait positive et constructive. Ce travail s'est construit il y a plusieurs années et œuvre pour une meilleure prise en charge des patients.

Elle indique que l'objet de la présentation est de soumettre à la commission deux demandes d'ATU de cohorte, l'une concernant le sofosbuvir (laboratoire Gilead) et l'autre le siméprevir (Janssen therapeutics) qui sont deux antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C chronique. Elle précise que les deux dossiers font l'objet en parallèle de procédures d'AMM au niveau européen.

### *a. Quelques éléments d'introduction sur l'hépatite C chronique*

L'hépatite C chronique est un problème majeur de santé publique au regard de la morbidité et mortalité associées, et représente la principale cause de transplantation hépatique en Europe.

Le virus VHC présente 6 génotypes majeurs et différents sous-types qui peuvent avoir une réponse différenciée au traitement. En Europe, 70 % des infections concernent le génotype 1, puis viennent le génotype 3 et le génotype 2. La prévalence du génotype 4, surtout présent en Egypte, augmente cependant en France.

25 à 30 % des patients infectés par le VIH ont également une infection par le VHC, ce qui complique d'autant la prise en charge. Les patients infectés par le VIH présentent une progression de l'hépatite accélérée, la situation de besoin est d'autant plus critique.

Sans traitement, l'hépatite aiguë évolue chroniquement et progressivement vers les différents stades de fibrose vers la cirrhose qui à son tour évolue vers la décompensation ou l'hépatocarcinome. Ces deux aspects sont associés à un risque vital, et nécessitent une transplantation hépatique mais les greffons sont rares et les délais d'attente importants.

L'infection par le VHC est la première cause de transplantation hépatique et il apparaît que la réinfection du greffon est quasi constante si le virus n'a pas été éradiqué avant la greffe. En situation de post-transplantation, l'hépatite fibrosante cholestatique ne permet pas d'envisager une survie excédant quelques mois en l'absence de traitement.

### *b. L'hépatite C chronique : le traitement.*

L'objectif du traitement de l'hépatite C est l'éradication virale. La réponse virologique soutenue (RVS) sans rechute après l'arrêt du traitement à 12-24 semaines témoigne de la guérison de l'infection. La cinétique de décroissance de la charge virale en cours de traitement est prédictive de la RVS.

Pendant plus de dix ans, le traitement a reposé sur une bithérapie associant un interféron pegylé, traitement lourd par voie sous-cutanée à la ribavirine par traitement oral, quel que soit le génotype viral. Si l'efficacité était importante chez les génotypes 2/3 naïfs de traitement, avec des RVS à 80%, elle demeurait limitée chez les patients infectés par un VHC de génotype 1/4. Parmi les patients difficiles à traiter, il y a les patients non répondeurs à la bithérapie ou cirrhotiques. Il n'y a en outre pas de standard pour les patients avec une maladie hépatique décompensée ou en post transplantation. Les traitements immunosuppresseurs génèrent une situation instable au niveau clinique, la bithérapie est mal tolérée avec des cas d'infections sévères, d'atteintes hématologiques. De manière générale, ce traitement par bithérapie entraîne une dégradation majeure de la qualité de vie.

En 2011, une première avancée thérapeutique concernant uniquement les patients infectés par un VHC de génotype 1 a été observée grâce à l'arrivée de deux inhibiteurs de protéase, le bocéprévir et le télaprévir. Cette trithérapie a permis d'augmenter le taux de réponse du génotype 1 au niveau des génotypes 2/3. Toutefois, cette avancée est mitigée car cela ne concerne qu'une partie de la population infectée, le traitement est lourd (avec PegIFN, plusieurs prises par jour, traitement prolongé) et le risque d'atteinte

hématologique est majoré, ce qui rend le traitement difficile chez certains patients. Ce traitement ne répond ainsi pas à la problématique de la prise en charge de l'hépatite C.

Aujourd'hui, la médecine atteint un tournant majeur dans la prise en charge de l'hépatite C avec le développement en cours d'une trentaine d'antiviraux avec différents mode d'action : inhibiteurs de protéase, de polymérase, de NS5A.... Les résultats des premiers essais cliniques des associations de ces différents traitements arrivent. Avec ces multithérapies antivirales, la perspective est pour les patients de pouvoir un jour se passer de l'interféron pegylé.

Au fil de l'arrivée de ces nouveaux produits, les schémas thérapeutiques vont évoluer. Dans ce contexte, l'accès précoce doit nécessairement se concevoir de façon évolutive, séquentielle, avec des ajustements au fur et à mesure des données qui s'accumulent, sachant que les essais cliniques sont toujours à privilégier. L'ANSM travaille en étroite collaboration avec l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales) et les associations de patients sur la mise en place d'essais cliniques couvrant des populations en situations de besoin.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du nombre de patients concernés et de la part de patients co-infectés. S'agissant de la prise en charge des patients co-infectés, il demande si le traitement des deux infections doit être conjoint.

Nathalie MORGENSZTEJN répond que la prise en charge de la population co-infectée VIH/VHC soulève la problématique de la conjonction des effets indésirables (des traitements du VIH et du VHC avec risques communs notamment) et des risques d'interactions médicamenteuses. Par exemple, pour les patients co-infectés, la possibilité d'utilisation du traitement par bocéprévir/télaprévir a été limitée du fait de ces aspects. Certains antiviraux doivent être évités mais il est néanmoins possible de trouver une prise en charge adaptée.

Willy ROZENBAUM ajoute que tous les laboratoires qui développent des inhibiteurs spécifiques réalisent des études d'analyse d'interaction avec les antirétroviraux, compte-tenu de cette population co-infectée. Par ailleurs, il est recommandé de traiter tous les patients dès que le diagnostic de l'infection au VIH est fait. Le traitement de l'hépatite C est indiqué dès qu'il y a une réplique, dans la mesure où l'on considère que l'évolution de l'hépatite C est plus sévère chez les patients co-infectés.

Hélène POLLARD croit savoir que dans l'ATU de cohorte de sofosbuvir les patients co-infectés sont exclus.

Willy ROZENBAUM dément que tel soit le cas.

Nathalie MORGENSZTEJN confirme que les patients co-infectés ne seront pas exclus de la cohorte.

Albert TRINH-DUC s'enquiert des données épidémiologiques.

Nathalie MORGENSZTEJN évoque les données de l'InVS de 2004 avec environ 300 000 personnes porteurs d'anticorps anti-VHC.

Willy ROZENBAUM ajoute que 300 000 à 600 000 patients sont susceptibles d'être atteints par le VHC. L'évaluation du nombre de personnes infectées est en effet difficile à faire dans la mesure où l'indication reste à ce jour limitée. Si les nouveaux traitements permettent d'aboutir à 90 % de guérison, les indications vont néanmoins changer. Les recommandations vont probablement évoluer au fil de l'arrivée des nouveaux traitements.

Michel BOUR met en avant le fait que la mise sur le marché de traitements beaucoup mieux tolérés permettra de traiter les patients plus tôt et en plus grand nombre.

*c. Demande d'ATU de cohorte sofosbuvir (GS-7977), 400 mg comprimé, Laboratoire GILEAD*

Le sofosbuvir est le premier représentant de la classe des inhibiteurs NS5B du VHC. Une demande d'AMM a été déposée au niveau européen qui fait l'objet d'une procédure d'examen accélérée, compte tenu de l'intérêt thérapeutique du produit.

Depuis novembre 2012, une centaine d'ATU nominatives a été octroyée par l'ANSM chez des patients cirrhotiques en situation de pré- et post-transplantation et chez les patients en situation d'impasse

thérapeutique. Or, à ce jour, seules des demandes liées aux situations en post-transplantation ont été honorées par le laboratoire, et ce malgré la pression conjointe des prescripteurs, des associations de patients et de l'ANSM.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir qui finance le produit dans ces situations et demande si les patients qui n'ont pas obtenu d'ATU nominatives sont intégrés dans des essais thérapeutiques.

Nathalie MORGENSZTEJN répond qu'à ce jour le laboratoire fournit gratuitement le produit. Par ailleurs, elle signale que le laboratoire met en place des essais cliniques chez des patients en situation de besoin, des essais sont également mis en place par l'ANRS. Cependant, les nombres de centres et de patients ne peuvent couvrir la situation de besoin.

Nathalie MORGENSZTEJN poursuit la présentation du dossier en soulignant que la demande d'ATU de cohorte concerne les patients sur liste d'attente pour une transplantation hépatique, avec un schéma sofosbuvir+ribavirine proposé jusqu'au moment de la transplantation (mais réduite à 48 semaines avec possibilité de retraitement au regard des délais possibles d'obtention de greffe) pour éviter une réinfection par le VHC et les patients ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C qui doivent suivre le même traitement pendant une durée de 24 semaines. Le produit suscite une attente particulière de la part des prescripteurs du fait de son activité pangénotypique. Il s'agit d'une pro-drogue qui opère une conversion au niveau de l'hépatocyte et il est caractérisé par une barrière génétique très élevée, *in vitro* une seule mutation de résistance est détectée (S282T) et n'a été retrouvée que chez un seul patient dans une phase de monothérapie sur tout le développement clinique (et n'a plus été détectée plusieurs semaines après l'arrêt). Sa pharmacocinétique est caractérisée par une élimination rénale principalement. La pharmacocinétique a été documentée chez l'insuffisant rénal et hépatique. Il y a une préoccupation pour les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère ou terminale, les données sont limitées, il peut ainsi y avoir une majoration de la toxicité.

Michel BIOUS s'interroge sur l'utilisation du produit en pré-greffe, et sur la transformation du produit par le foie en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Nathalie MORGENSZTEJN répond qu'il y a des données chez des patients en situation avancée. Un mécanisme de conversion cellulaire en métabolite actif intervient. Il n'y a pas de crainte particulière.

Willy ROZENBAUM demande si la clairance rénale a trait au métabolite ou au produit.

Nathalie MORGENSZTEJN répond que le sofosbuvir est une pro-drogue avec différents métabolites dont certains majeurs qui constituent un marqueur de l'imprégnation du sofosbuvir au niveau plasmatique et, par déduction, au niveau intrahépatique.

Il présente un faible potentiel d'interaction médicamenteuse et n'interagit notamment pas avec les immunodépresseurs et les antirétroviraux du VIH.

Le développement clinique a couvert les populations infectées par les virus de génotype 1/2/3 et 4 à 6 et est principalement réalisé chez les patients naïfs de traitement. Les données sont par conséquent limitées chez les patients cirrhotiques ou non répondeurs à la bithérapie. Ce développement a cependant permis de cibler des populations en situation de besoin : pré et post-transplantation, co-infection VIH-VHC et cirrhose décompensée. Pour les patients de génotype 1 à 4 et avec le schéma sofosbuvir + PegIFN + ribavirine pendant douze semaines, le taux de réponse virologique soutenue atteint 90 %. Pour les patients de génotype 2 avec le schéma sofosbuvir et ribavirine pendant douze semaines, le taux de réponse virologique est très élevé. Toutefois, pour les patients de génotype 3 avec ce même schéma, le résultat n'est pas meilleur qu'avec la bithérapie Peg-IFN + ribavirine. L'optimisation du traitement passera soit par l'ajout de l'interferon pegylé, soit par la prolongation de la durée du traitement (16 à 24 semaines). Des essais sont en cours qui visent à déterminer le schéma optimal.

En pré-transplantation, une étude est en cours.

En post-transplantation, une étude est en cours avec le schéma sofosbuvir + ribavirine pendant une durée de 24 semaines. Bien que les données soient très limitées, le recours au traitement apparaît justifié au vu de l'ensemble des données d'efficacité disponibles, de la bonne tolérance du traitement et de l'absence d'interaction avec les immunosuppresseurs.

Une étude est en cours chez des patients co-infectés de génotype 1 à 3. Les données disponibles à ce jour sur patients infectés par un génotype 2/3 suggèrent une efficacité du traitement comparable à celle de la mono-infection. L'absence d'interaction avec les antirétroviraux a également pu être démontrée.

En ce qui concerne les données de sécurité, les études de toxicité n'ont pas révélé de problématique particulière. Aucune génotoxicité n'a été observée. Une étude de cancérogénèse est en cours. Le produit n'apparaît pas embryotoxique ou tératogène. Il n'a pas d'effet sur la fertilité. Les données cliniques (1700 patients ont été exposés à la dose recommandée de 400 mg/jour) ne font apparaître aucune préoccupation particulière, y compris s'agissant de l'étude sur les patients traités en pré-transplantation. Tout au plus, une augmentation limitée de la fréquence des anémies/neutropénie est-elle observée, mais celle-ci est sans commune mesure à celles observées sous bocéprévir et télaprévir. Le profil de risque est rassurant.

Un comité spécialisé, constitué notamment de transplantateurs, virologues, cinétiens, infectiologues, réuni le 2 septembre, a, sur la base des données disponibles, émis un avis favorable à la mise en place d'une ATU de cohorte pour le sofosbuvir. Le comité aurait cependant souhaité que soit couvert l'ensemble des patients pour lesquels les prescripteurs ont adressé des demandes d'ATU nominatives et notamment les patients cirrhotiques en impasse thérapeutique. Il aurait également souhaité que puissent être assouplis les critères d'éligibilité en pré/post transplantation. Pour les patients en situation de post-transplantation, l'avis du comité est le suivant : *« Le critère proposé apparaît cibler principalement les rechutes cholestatiques post transplantation très péjoratives avec un pronostic vital engagé en quelques mois. Il est admis que ce type de rechute représente une fraction limitée des situations péjoratives en pratique clinique et que la présence d'une fibrose au stade F2 chez un patient récidivant après transplantation est une situation très préoccupante. Ces critères nécessiteraient donc d'être reconsidérés. De façon générale, dû au traitement immunosuppresseur reçu, les patients en situation de rechute en post transplantation ont une maladie hépatique accélérée. De plus, l'accès précoce aux antiviraux pour ces patients doit a fortiori prendre en compte la nécessité d'éviter de leur faire subir une nouvelle transplantation. Aussi, il semble nécessaire de cibler les patients présentant une récurrence sévère post-transplantation, à savoir les patients qui présentent une hépatite fibrosante cholestatique ou un score de fibrose supérieur ou égal à F2 (score METAVIR), indépendamment de la date de la transplantation ».*

S'agissant des patients en situation de pré-transplantation, le comité a émis l'avis suivant : *« Même s'il est admis que l'inscription sur liste de transplantation objective un niveau de gravité justifiant d'un accès précoce au sofosbuvir, les membres du comité ont insisté sur le fait que ce critère seul pourrait priver de l'accès au traitement des patients non-inscrits sur liste en raison de critères d'âge ou de co-morbidités, mais dont l'évolution clinique serait tout aussi péjorative. Les membres ont souligné leur déception quant à l'impossibilité d'obtenir à ce jour un accès précoce au sofosbuvir pour les patients au stade de cirrhose n'ayant pas encore les critères d'éligibilité à la greffe ou qui ne pourront jamais être greffés du fait de contre-indications absolues à la greffe ».*

La mise en place de l'ATU de cohorte de sofosbuvir avec ce libellé ne devrait être qu'une première étape transitoire. Les modalités d'accès au sofosbuvir sont susceptibles d'évoluer prochainement. Les démarches nationales de mise en place d'un accès précoce du sofosbuvir ont été rejointes par une réflexion sur la mise en place d'un cadre compassionnel à l'échelle européenne pour laquelle la France sera largement impliquée. La situation nationale est donc susceptible d'évoluer dans ce contexte, non seulement en ce qui concerne l'association sofosbuvir + ribavirine en pré/post transplantation mais également en ce qui concerne l'association prometteuse de sofosbuvir à d'autres antiviraux directs chez les patients cirrhotiques en impasse thérapeutique.

Pour répondre aux situations de besoin, et outre l'ATU de cohorte, des essais cliniques ont été lancés. Par exemple, un essai, dont le promoteur est Gilead, concernera 150 patients mono-infectés en échec aux inhibiteurs de protéase. Une étude parallèle, concernant une cinquantaine de patients co-infectés VIH-VHC est en cours de discussion à l'ANRS. Il faut que ces modes de mise à disposition cohabitent en privilégiant l'inclusion dans les essais cliniques. Il convient en outre de noter que l'AMM pourrait être délivrée dès la fin janvier 2014 en cas d'avis favorable du CHMP de l'Agence européenne en novembre 2013, ce qui permettra un accès avec différents schémas.

Willy ROZENBAUM souligne son sentiment que la discussion des membres de la commission doit moins s'attarder sur les questions techniques que stratégiques. En effet, si le rapport bénéfice/risque du sofosbuvir ne fait pas beaucoup de doute, l'indication du laboratoire ferme l'accès au produit à un certain nombre de patients critiques, dont l'espérance de vie est estimée à quelques mois.

Martine TEBACHER-ALT fait remarquer que les études cliniques montrent des différences importantes d'efficacité entre les génotypes 2 et 3 et 4 et 6, cela pourrait être mentionné dans le libellé. Il n'y a pas mention non plus d'une naïveté de traitement au préalable. Elle déplore que le libellé de l'ATU de cohorte demandé par le laboratoire soit très éloigné du libellé d'AMM et souligne son caractère restrictif.

Albert TRINH-DUC fait remarquer que dans les études présentées, le traitement avec l'interféron pegylé est assez présent et que les études les plus importantes ont concerné des patients naïfs de traitement et non cirrhotiques. Or l'ATU concerne les patients cirrhotiques pour lesquels les études sont en cours et les résultats partiels. Il s'agit d'analyses intermédiaires réalisées dans des sous-groupes. Compte-tenu de la lourdeur des études cliniques, la mise en place de l'ATU va encourager les médecins à ne pas inclure les patients dans les études et d'utiliser l'ATU de cohorte pour accéder au traitement. L'absence d'études complètes et ciblées sur ces populations apportant la certitude de la qualité de la réponse pose problème.

Nathalie MORGENSZTEJN met en avant que l'ensemble des caractéristiques du produit et les données cliniques accumulées plaident en faveur de l'accès précoce aux patients dans des situations de besoin critiques. Cela ne signifie pas pour autant que le schéma sofosbuvir + ribavirine sera le plus efficace à terme. Il s'agit d'un premier schéma qui va évoluer.

Willy ROZENBAUM ajoute que le praticien conserve la possibilité d'ajouter de l'interféron au schéma sofosbuvir + ribavirine. En ce qui concerne les essais thérapeutiques, en France, il n'y a qu'un centre en post-transplantation qui peut inclure des patients et, à sa connaissance, la totalité des inclusions a été faite dans l'essai.

Michel BLOUR rappelle que le nombre de foies transplantables est limité, l'accès au traitement pourrait permettre d'éviter et/ou de limiter une consommation inutile de greffons.

Nathalie MORGENSZTEJN confirme que le schéma permet d'atteindre l'objectif d'éradication virale pré-transplantation et par conséquent de limiter le taux de rechute.

Michel BLOUR ajoute que l'utilisation de l'interféron en pré-greffe se passe souvent mal.

Christophe DUGUET demande confirmation qu'en cas de réponse favorable à l'ATU de cohorte, il sera possible de continuer à obtenir des ATU nominatives pour les besoins n'entrant pas dans l'indication.

Nathalie MORGENSZTEJN le lui confirme.

Willy ROZENBAUM fait néanmoins remarquer que le laboratoire refuse les ATU nominatives.

Hélène POLLARD estime que Nathalie Morgensztejn a fait un parfait résumé de la situation telle qu'elle est vécue par les patients. Pour les associations de patients, cette nouvelle classe de médicaments constitue un espoir thérapeutique majeur. Elles regrettent néanmoins que le libellé de l'ATU de cohorte soit à ce point restrictif. Le laboratoire Gilead a certainement un intérêt commercial et industriel à restreindre le libellé de l'ATU de cohorte et à refuser les ATU nominatives. Sans doute, le laboratoire craint-il que la mise en évidence d'effets indésirables induise des retards dans l'attribution de l'AMM.

Albert TRINH-DUC souhaite connaître le nombre de patients concernés.

Willy ROZENBAUM indique que l'un des effets pervers de cette restriction d'indication est que les centres d'hépatologie risquent d'inscrire sur des listes de greffés des patients pour qu'ils puissent bénéficier du protocole. C'est à son sens une erreur du laboratoire. Il suggère qu'il s'agit d'une stratégie du laboratoire qui souhaite obtenir une AMM plus rapidement.

Willy ROZENBAUM suggère que les membres de la commission émettent le souhait que l'ATU soit étendue, autant que faire se peut, aux patients dans l'attente d'une greffe mais aussi qui présentent une contre-indication à la greffe.

*Hélène POLLARD quitte la séance.*

Nathalie MORGENSZTEJN trouve en effet qu'il serait positif que la commission s'exprime sur la situation de besoin. L'ANSM ne désespère en effet pas de faire évoluer la position du laboratoire et tiendra informés les membres de la commission de l'évolution du cadre.

Michel BIOUS suggère que la commission déplore la perte de chance à laquelle sont confrontés les patients en situation de greffe possible mais qui ne peuvent accéder à ce traitement pour différentes raisons.

Willy ROZENBAUM donne lecture de l'avis : « la commission est-elle favorable à la mise en place d'une ATU de cohorte pour le sofosbuvir dans le traitement d'adultes atteints d'infection à VHC chronique qui, par ailleurs :

- sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique et nécessitent un traitement pour éviter une réinfection par le VHC ;
- ou
- ont subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C agressive, se traduisant par une aggravation de l'atteinte hépatique, avec une espérance de vie inférieure à 12 mois en l'absence de traitement

*L'avis est adopté à l'unanimité par les membres de la commission.*

Nathalie MORGENSZTEJN demande confirmation que les membres de la commission se font le relais des souhaits du comité spécialisé concernant la pré et post-transplantation.

Willy ROZENBAUM le lui confirme. Il propose que le traitement soit recommandé aux patients atteints de cirrhose n'ayant pas encore les critères d'éligibilité à la greffe ou qui ne pourront jamais être greffés du fait de contre-indications absolues à la greffe.

Christophe DUGUET souhaite également, comme l'a suggéré Michel Biour, que la commission déplore une perte de chance pour les patients en situation de greffe possible mais qui ne peuvent y accéder.

Willy ROZENBAUM propose de soumettre cette proposition aux voix.

*La proposition recueille un avis favorable à l'unanimité.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUS, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.*

#### *d. Simeprevir*

*Hélène POLLARD revient en séance.*

Nathalie MORGENSZTEJN explique que le simeprevir est un nouvel inhibiteur de protéase du VHC, comme le bocéprévir et le télaprévir mais son activité s'étend au-delà du VHC de génotypes 1 (G1) au VHC de génotype 4 (G4), dont la prévalence augmente en France et en Europe. La demande d'ATU de cohorte a été faite par le laboratoire Janssen Therapeutics dans l'indication de traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 4, en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec un stade de fibrose F4 (cirrhose), avec ou sans co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), en échec après traitement par interféron (pégylé ou non) avec ou sans ribavirine.

Le schéma est le suivant : simeprevir 150 mg QD + PegIFN + ribavirine (PR) pendant 12 semaines suivis de 12 ou 36 semaines de PR chez les rechuteurs ou de 36 semaines de PR chez les non répondeurs (partiels, nuls).

A ce jour, seules deux demandes d'ATU nominatives ont été formulées. Sur le plan pharmacodynamique, le simeprevir est un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A du VHC. Son activité antivirale s'exerce sur les G1 a/b et les G4. Il présente une résistance croisée avec les inhibiteurs de protéase. Il a été observé que la mutation de polymorphisme Q80K péjorative est péjorative pour la réponse virologique chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a. La pharmacocinétique est caractérisée par une excrétion principalement biliaire. Il ne nécessite pas d'ajustement en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. En revanche, une insuffisance hépatique sévère pourrait nécessiter une surveillance particulière dans la mesure où elle est susceptible de majorer la toxicité du produit. Il présente un profil d'interaction qui nécessite de ne pas recommander une co-administration avec :

- les inducteurs puissants du CYP3A : rifampicine, efavirenz, millepertuis ;
- les inhibiteurs puissants du CYP3A : erythromycine, ritonavir.

Une administration est possible, sous surveillance avec les immunosuppresseurs. En revanche, la co-administration doit être restreinte avec les antirétroviraux du VIH.

Le développement clinique a principalement été mené chez des patients de génotype 1 (naïfs, rechuteurs ou en échec de PR). Des études dédiées sont par ailleurs menées chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 ainsi que sur les patients co-infectés VIH. Les données sont en revanche limitées chez les patients cirrhotiques, en particulier non répondeurs. Le taux de réponse atteint 80 % chez les patients de génotype 1 naïfs. Le schéma est moins lourd qu'avec bocéprévir et télaprévir avec une seule prise par jour. Les données sont limitées pour les patients de génotype 4 mais plaident en faveur d'une cinétique antivirale comparable à celle observée chez les patients de génotype 1. Les premiers résultats observés chez les patients co-infectés sont également encourageants.

En ce qui concerne les données non-cliniques, la caractérisation toxicologique bien que devant être complétée n'a pas fait apparaître de préoccupations majeures. Le produit est non génotoxique et ne semble pas embryotoxique ou avoir un effet sur la fertilité. Il est associé à un risque d'hyperbilirubinémie (7.9% versus 2.8%) probablement en lien avec l'inhibition des transporteurs hépatiques OATP1B1 et MRP2 et à un risque de photosensibilité. Il n'y a pas d'augmentation significative du risque d'anémie/neutropénie, comme c'est le cas pour bocéprévir et télaprévir.

Michel BLOUR demande des précisions sur les 3 décès mentionnés dans le rapport.

Nathalie MORGENSZTEJN indique que ces décès ne sont pas intervenus lorsque les patients étaient sous traitement.

A la demande de Nathalie MORGENSZTEJN, un évaluateur de l'ANSM précise que dans les 3 décès, il y avait un cancer du colon, une mort subite intervenue probablement dans un contexte d'embolie pulmonaire et une pneumonie avec choc septique. A ce stade, aucun décès n'a été relié au traitement par l'investigateur.

Nathalie MORGENSZTEJN ajoute que siméprévir est intéressant pour le virus de génotype 1, il n'y a qu'une prise par jour, un bon profil de tolérance au plan hématologique et un profil d'interaction un peu moins difficile à gérer par rapport à télaprévir et bocéprévir. Pour le génotype 4, il n'y a pas d'autre traitement que la bithérapie interféron pégylé et ribavirine. Au regard de ces données, le comité spécialisé a rendu un avis favorable estimant que : « *La population des patients infectés par un VHC de génotype 4 est croissante en France et qu'à ce jour le seul traitement disponible dans le cadre de l'AMM pour ces patients est l'association PegIFN + ribavirine avec des taux de réponse très limités en cas de re-traitement. Il existe donc une situation de besoin. Le siméprévir permettrait d'augmenter la probabilité de guérison clinique avec un niveau de tolérance jugé acceptable* ».

Albert TRINH-DUC indique que dans le libellé, il est écrit que le traitement doit être donné aux patients « en échec après traitement par interféron pégylé avec ou sans ribavirine ». Dans la mesure où la ribavirine n'a pas été donnée dans un premier temps, il souhaite savoir pour quelle raison on n'administre pas à ces patients de la ribavirine avant de passer au traitement avec le siméprévir.

Nathalie MORGENSZTEJN répond que le traitement concerne les patients en échec d'un traitement et qu'ils ont pu avoir différents schémas au décours de leur histoire thérapeutique.

Willy ROZENBAUM ajoute qu'auparavant les patients n'étaient traités qu'avec l'interféron sans ribavirine. Ce libellé permet donc de ne pas exclure ces patients.

Michel BLOUR explique que la non utilisation de la ribavirine pourrait être liée à des problèmes d'anémie ou à une grossesse.

Willy ROZENBAUM souhaite s'assurer que les membres de la commission ont bien pris note que la demande d'ATU de cohorte concernait les patients atteints par le virus de génotype 4 pour lesquels les données cliniques sont extrêmement parcellaires, le développement du produit ayant été mené sur le génotype 1. Il précise que les données plaident néanmoins en faveur d'une cinétique antivirale comparable à celle des patients de génotype 1.

Claire GUY demande quel protocole d'utilisation est prévu sachant que des cas de photosensibilité ont été mis en évidence.

Nathalie MORGENSZTEJN répond que des précautions d'utilisation avaient été initialement mises en place en début de développement clinique puis arrêtées pour les phases III au vu de données rassurantes d'une étude de photosensibilité en clinique. Elles vont être maintenues, de façon conservatrice quand bien même très peu de cas ont été recensés.

Willy ROZENBAUM donne lecture de l'avis soumis aux membres de la commission : « la commission est-elle favorable à la mise en place d'une ATU de cohorte pour le simeprevir dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 4, en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec un stade de fibrose F4 (cirrhose), avec ou sans co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), en échec après traitement par interféron (pégylé ou non) avec ou sans ribavirine »

*L'avis est adopté à l'unanimité.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.*

Nathalie MORGENSZTEJN tient à sensibiliser les membres de la commission du fait que, dans une logique d'optimisation et sur la base des éléments disponibles, des schémas d'association d'antiviraux différents sont susceptibles de leur être présentés dans un avenir proche.

#### *e. Ikervis*

Un évaluateur précise que l'Ikervis est un collyre à base de ciclosporine (0,1%). Le dossier a été déposé en juin 2013 par les laboratoires Santen. L'indication revendiquée est le traitement de la kératoconjonctivite sèche (KCS) chez des patients adultes souffrant de kératite sévère ou de lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. La posologie est d'une goutte par œil atteint une fois par jour.

Le syndrome de l'œil sec est une importante cause de morbidité en ophtalmologie. Il touche 10 à 20 % des patients âgés de plus de 65 ans et notamment les femmes ménopausées. 15 à 20 % des syndromes secs sont sévères. Ce pourcentage augmente en cas de maladies auto-immunes systémiques telles que le Syndrome de Gougerot-Sjögren notamment. La firme prévoit environ 2 500 patients concernés par la demande d'ATU de cohorte.

Les manifestations ophtalmiques sont la gêne, les sensations de sécheresse oculaire, de corps étranger, de grains de sable, les brûlures, picotements, douleurs, la photophobie, la vision brouillée, et la dégradation de la vision, c'est-à-dire des symptômes qui ont un retentissement important sur la qualité de vie du patient.

En 2007, le syndrome sec oculaire est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle, et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire. Elle est reconnue comme la perturbation de *l'unité fonctionnelle lacrymale* (LFU), système intégré comprenant les glandes lacrymales, la surface oculaire (cornée, conjonctive et glandes de Meibomius) et les paupières, ainsi que les nerfs moteurs et sensoriels qui les connectent. Cette LFU contrôle les composants principaux du film lacrymal sur le plan de la régulation et de la réponse aux modifications environnementales, endocrinologiques et corticales.

Aucun traitement étiologique du syndrome de l'œil sec sévère n'est actuellement enregistré en France ou en Europe. Il existe en revanche de nombreux collyres mouillants de viscosités variées, avec ou sans conservateurs. Des anti-inflammatoires, et en particulier des corticoïdes, peuvent être utilisés, ils présentent néanmoins des effets secondaires importants car ils augmentent la pression intraoculaire et peuvent accélérer une cataracte. Les praticiens ont également recours à la chirurgie ou à certaines méthodes telles que l'utilisation de lunettes à chambres humides pour traiter les patients ne répondant pas aux substituts des larmes.

Actuellement, aucune AMM n'a été délivrée en Europe pour la ciclosporine en collyre. En revanche, plusieurs avis scientifiques nationaux et européens ont été rendus concernant Ikervis entre 2006 et 2012. Une demande d'AMM centralisée est prévue fin 2013.

Aux Etats-Unis, un collyre à base de ciclosporine, le Restasis, est enregistré. Il présente une concentration plus faible (0,05%) pour une posologie de deux gouttes par jour. Plusieurs avis scientifiques ont été rendus par la FDA s'agissant du développement d'Ikervis. Il convient également de citer que le médicament a obtenu le statut de médicament orphelin en 2006/2007 pour le traitement de la kératoconjonctivite vernale (avec plan d'investigation pédiatrique), la kératite herpétique et la greffe de cornée.

Des études sont en cours s'agissant de ce collyre, la première visant à évaluer la persistance de l'effet d'Ikervis après interruption du traitement chez des patients atteints d'un syndrome d'œil sec sévère ayant présenté une amélioration (étude sur 24 mois), la seconde concernant des patients pédiatriques présentant une kératoconjonctivite vernale évolutive sévère avec kératite sévère.

En France, une mise à disposition exceptionnelle de Restasis, par le biais d'ATU nominatives, est réservée aux patients atteints de KCS grave d'origine immuno-allergique entrant dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren I ou II, de GVH chronique ou de rosacée oculaire. En 2013, sur 8 mois, 739 patients ont été traités dont 260 nouvelles inclusions. En Europe et en France, la mise à disposition exceptionnelle s'opère par le biais de diverses préparations hospitalières de ciclosporine collyre.

Concernant les données pharmaceutiques, le Restasis est un collyre en émulsion cationique huile dans eau. Il est présenté en récipients unidoses sans conservateur et contient 0,1 % de ciclosporine. Le chlorure de Cetalkonium (CKC) est présent dans la préparation. Il s'agit d'un ammonium quaternaire de la même famille que le chlorure de benzalkonium (BAK), utilisé comme surfactant pour stabiliser l'émulsion et non comme conservateur.

Le dossier a été jugé acceptable d'un point de vue qualité pour une ATU de cohorte. Les études de toxicologie réalisées sont complètes et pertinentes. Le produit présente une bonne tolérance oculaire ainsi qu'un passage systémique considéré comme négligeable. Chez le lapin, les concentrations plasmatiques de CsA après application unique et répétée du collyre sont considérées comme négligeables. Les concentrations max et les AUC de CsA augmentent de manière linéaire avec la dose. La comparaison des concentrations cornéennes en CsA obtenues avec Restasis 0,05% et le collyre Santen (formule 0,05%) indique une plus grande exposition de la cornée à la CsA avec le produit Santen qu'avec Restasis. Les études de tolérance locales montrent que le collyre est bien toléré en termes d'irritation oculaire, sans potentiel phototoxique, photoallergique chez le cochon d'Inde ou sensibilisant chez la souris.

Deux formules ont été utilisées en cours de développement : l'une, contenant 0,005% de CKC, qui sera commercialisée et l'autre, contenant 0,02% de BAK, qui a été utilisée en cours de développement dans la plupart des études de toxicologie. Leurs profils pharmacocinétiques similaires autorisent l'extrapolation des résultats des études de toxicologie réalisées avec la formule contenant 0,02% de BAK à la formule contenant 0,005% de CKC. Le CKC est considéré comme moins irritant que le BAK.

S'agissant des données cliniques, la firme a présenté quatre études multicentriques, comparatives, randomisées en double insu : deux études de phase II de recherche de dose et deux études de phase III visant à démontrer la supériorité d'Ikervis sur ses excipients. La première étude SICCANOVE a conclu à une absence de significativité pour le co-critère mixte (clinique et para-clinique) primaire. Seule la kératite, évaluée par le test d'imprégnation cornéenne à la fluorescéine (CFS), était significativement améliorée, après 6 mois de traitement. La firme a proposé la réalisation d'une analyse post hoc visant à définir d'éventuels patients particulièrement répondeurs à Ikervis, à savoir les colorations cornéennes de grade 4 et les patients dont les symptômes ressentis sont supérieurs à 23 sur l'échelle OSDI (Ocular Surface Disease Index).

L'étude SANSIKA menée auprès de 246 patients présentant un syndrome sec sévère a montré que l'objectif primaire de supériorité (co-critère mixte) à six mois n'était pas atteint. En revanche, Ikervis avait un effet positif sur l'évolution de la kératite et sur les marqueurs de l'inflammation. Une étude de suivi long terme de 24 mois des patients de l'étude SANSIKA est prévue dans le cadre de la future demande d'AMM européenne.

A la suite d'échanges méthodologiques avec l'EMA et après accord de cette dernière, la firme effectuée une méta-analyse sur ses 2 études pivot. Des différences significatives entre les groupes Ikervis et véhicule pour le taux de répondeurs ont pu être observés au sein des trois populations testées. En matière de tolérance, 522 patients ont reçu Ikervis et 399 le véhicule, 333 ont reçu Ikervis pendant 6 mois et 114 pendant 1 an, les effets oculaires étaient en général non graves : irritations et douleurs oculaires, le plus souvent transitoires et survenant lors de l'instillation, hyperhémie, vision trouble, larmoiement, prurit, érythème palpébra. La douleur à l'instillation a néanmoins été un motif d'arrêt du traitement dans deux groupes de l'étude

SANSIKA. Dans l'étude SICCANIVE, une érosion sévère de la cornée a été observée chez une femme de 60 ans traitée par Ikervis pour une KCS dans le cadre d'un syndrome de Sjögren, l'érosion a régressé sans séquelle après traitement.

En matière de surveillance, les conditions de prescription dans le cadre de l'ATU de cohorte serait une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en ophtalmologie avec surveillance ophtalmologique tous les trois mois la première année, puis tous les six mois par la suite. Le CRPV de Brest serait en charge du suivi national avec un premier rapport de synthèse à 3 mois puis tous les 6 mois.

Compte tenu de ces éléments, la commission est-elle favorable à l'utilisation d'Ikervis dans le cadre d'une ATU de cohorte pour l'indication « traitement de la kératoconjonctivite sèche (KCS) chez des patients adultes présentant une kératite sévère ou des lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux ».

Willy ROZENBAUM demande des précisions sur le fait que l'Ikervis viendra en concurrence avec des préparations existantes.

Pierre-Yves HATRON fait remarquer que, si la prescription d'Ikervis est réservée aux ophtalmologistes, il continuera personnellement à prescrire du Restasis qu'il prescrit depuis longtemps dans le cadre d'ATU et qui montre de très bons résultats.

Martine TEBACHER-ALT est gênée par l'indication très large. Elle souligne par ailleurs que la concentration est plus importante qu'un produit qui a une AMM depuis 10 ans aux USA, et que les études ont été menées *versus* placebo et non *versus* agents mouillants. Des données manquent à ce dossier. L'EMA a d'ailleurs donné un avis défavorable lié à un manque de données d'efficacité.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les patients qui sont atteints depuis plusieurs années semblent connaître une anesthésie de la surface oculaire les empêchant de ressentir l'amélioration de leur état. En pratique néanmoins, leur état semble s'améliorer mais cela reste difficile à démontrer dans la durée d'observation clinique prévue par les essais.

Pierre-Yves HATRON confirme que l'état oculaire de la cornée des patients est objectivement amélioré.

Albert TRINH-DUC souligne la pauvreté des données cliniques présentées. Il fait remarquer que les études présentées aboutissent à des résultats négatifs pour le critère principal. Il lui paraît difficile de se prononcer favorablement à une demande d'ATU de cohorte dans ces conditions.

Florent PERIN-DUREAU indique que la firme a demandé un avis scientifique à l'EMA avant de réaliser la méta-analyse sur 2 études pivot qui contient un nombre non négligeable de patients, surtout lorsque ce nombre est comparé à celui de la population cible totale en France, de l'ordre de 2000 à 2500 patients : les études ont inclus presque le quart de cet effectif. Méthodologiquement, la firme a respecté ses obligations par rapport à l'avis de l'EMA, favorable à la méta-analyse. Sur le co-critère, ce qui est paradoxal, c'est une amélioration objective observée par les ophtalmologistes qui n'a pas été ressentie par les patients. Il formule l'hypothèse que les études pivots ont été trop courtes pour aboutir à un co-critère de mesure objective de l'amélioration de l'état du patient. Par ailleurs il y a un important *turn over* d'entrée/sortie lié à l'arrêt du traitement des patients qui ne ressentent pas d'amélioration clinique au bout de quelques mois, même si l'ophtalmologiste observe une amélioration objective. Les études pivots ont peut-être été trop courtes. L'ANSM a néanmoins considéré que du fait de ces analyses par sous-groupes, il n'y avait objectivement aucune raison de restreindre l'indication demandée par la firme.

Un évaluateur de l'ANSM tient à préciser que si la commission se déclare favorable à la demande d'ATU de cohorte d'Ikervis, les ATU de Restasis ne seront accordées qu'en cas d'impossibilité majeure de mise sous traitement par Ikervis, notamment pour des patients qui seraient intolérants à ce produit. A priori, Restasis est amené à disparaître.

Martine TEBACHER ALT craint que l'indication demandée par la firme induise un débordement vers des kératites du sujet âgé, pathologie banale. Elle continue de ne pas comprendre pourquoi les études ont été menées *versus* placebo.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les études n'ont pas réellement été menées *versus* placebo. Effectivement, l'effet a été mesuré comparativement à celui du véhicule de l'émulsion, à savoir des excipients qui ont la qualité de protéger la cornée et de l'hydrater.

Pierre-Yves HATRON fait remarquer que le Restasis a fait la preuve de son efficacité depuis dix ans. D'autres molécules vont bientôt arriver sur le marché et notamment le tacrolimus qui montre des résultats très encourageants.

Florent PERIN-DUREAU ajoute que l'EMA avait demandé que les essais soient menés vs véhicules. Par ailleurs, les patients inclus étaient en échec des agents mouillants. De plus, il y a une différence assez nette de ressenti par le patient et le prescripteur entre l'instillation d'un véhicule et celle d'un placebo, qui aurait mis en péril la réalité clinique du « double aveugle ». De plus, en ce qui concerne les indications larges proposées dans cette ATU de cohorte, par rapport à celles restreintes des ATU nominatives actuelles, les résultats des études montrent une amélioration et cela répond à une demande des prescripteurs.

Michel BLOUR s'interroge sur l'apport de l'Ikervis au regard des produits existants, préparations pharmaceutiques et Restasis.

Florent PERIN-DUREAU répond que l'ANSM est attentive à ce que la délivrance des médicaments mis à la disposition des patients réponde à un cadre très strict. Le produit doit être mis à disposition dans le cadre d'une AMM avec une firme responsable. L'ANSM n'a en effet pas de contrôle sur les préparations magistrales et les ATU nominatives qui constituent un dispositif lourd pour les prescripteurs et les patients, et contraignant.

Albert TRINH-DUC émet de réelles objections quant à la qualité des données (en termes de niveau de preuves) demandées par l'EMA Il rappelle que les conclusions de l'étude Sansika indiquent que l'objectif primaire (en particulier cliniques : amélioration des signes et symptômes de sécheresse oculaire) n'est pas atteint et donc que la supériorité n'est pas montrée. Il s'interroge donc sur l'intérêt du produit dans cette population. Il souhaite savoir si l'Agence considère que la qualité méthodologique de ces analyses post hoc peuvent conduire à donner un avis favorable pour cette ATU de cohorte.. Il rappelle également que la demande d'AMM faite il y a quelques années pour le Restasis avait été refusée.

Florent PERIN-DUREAU explique que les membres de la commission ont à se prononcer sur la pertinence de délivrer une ATU de cohorte qui permettra aux patients un accès précoce à l'innovation, le temps que le dossier soit examiné par l'Europe dans le cadre de la demande d'AMM.

Michel BLOUR estime qu'il n'existe pas de perte de chance dans la mesure où des produits sont d'ores et déjà mis à la disposition des patients.

Un évaluateur de l'ANSM note qu'une préparation hospitalière ou qu'un produit mis à disposition des patients dans le cadre d'une ATU nominative ne peut réellement être considéré comme disponible. Le but est que le produit doit être enregistré avec une qualité pharmaceutique démontrée. Elle ajoute que la demande d'AMM formulée pour Restasis a fait l'objet d'un refus à deux reprises, dans le cadre d'une procédure centralisée et d'une procédure décentralisée.

Willy ROZENBAUM demande quelle est la part de prescriptions réalisées par les ophtalmologistes.

L'évaluateur de l'ANSM répond que plus de 95% des prescriptions sont faites par des ophtalmologistes. Elle précise que toutes ces prescriptions sont hospitalières. Le produit nécessitant un suivi ophtalmologique, il semble logique de réserver sa prescription aux ophtalmologistes.

Pierre-Yves HATRON considère qu'il faudrait dans ce cas que le délai d'accès aux consultations des ophtalmologistes soit plus rapide.

Albert TRINH-DUC souhaite connaître les différences entre Restasis et Ikervis, en dehors de la concentration, dans la mesure où la quantité de produit est identique.

L'évaluateur de l'ANSM répond que la forme galénique est différente (contient un épaississant huileux) et les études sur les animaux montrent que la pénétration sur la cornée est meilleure avec Ikervis.

Pierre-Yves HATRON indique qu'il est dommage de limiter la prescription aux ophtalmologistes dans la mesure où ce sont les médecins internistes et les rhumatologues qui suivent les patients atteints de Syndrome de Gougerot-Sjögren. Ce sont la majorité du temps ces médecins qui prescrivent le Restasis ou les substituts lacrymaux.

Florent PERIN-DUREAU répond que les remarques de Mr HATRON seront prises en compte, et notamment qu'en cas de délivrance ultérieure d'une AMM centralisée, la prescription initiale pourrait être réservée aux ophtalmologistes, mais que le suivi et le renouvellement pourraient être assurés par les internistes ou les rhumatologues.

Willy ROZENBAUM propose de procéder au vote et donne lecture de l'avis soumis à la commission : « La commission est-elle favorable à l'utilisation d'Ikervis dans le cadre d'une ATU cohorte pour l'indication de traitement de la kératoconjonctivite sèche (KCS) chez des patients adultes présentant une kératite sévère ou des lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux »

*La proposition recueille 8 avis favorables, 1 vote défavorable et 5 abstentions.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Isabelle DEBRIX, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ.*

*Contre : Albert TRINH-DUC.*

*Abstention : Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER ALT.*

### **3. Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU)**

#### *a. Velcade (bortezomib)*

Un évaluateur de l'ANSM explique que la demande de recommandation temporaire d'utilisation concerne l'utilisation hors AMM du Velcade dans le traitement de l'amylose AL et du syndrome de Randall.

Velcade dispose d'une AMM dans le myélome, il est utilisé à différents stades de la maladie : pour des patients atteints d'un myélome en progression ayant reçu au moins un traitement antérieur et non éligibles à une greffe de cellules souche hématopoïétique, pour les patients qui n'ont pas été traités et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe, en association avec le melphalan et la prednisone, et pour des patients qui n'ont pas été traités, en induction avant une chimiothérapie intensive et une greffe, associé à la dexaméthasone et au thalidomide.

L'amylose AL est une maladie rare (9 cas/million) liée aux dépôts de chaînes légères (isotope lambda le plus souvent) monoclonales d'immunoglobulines, dans différents organes qui aboutissent à des dysfonctionnements sévères au niveau rénal et cardiaque. Le seul traitement actuellement validé associe un agent alkylant (melphalan) avec la dexaméthasone à forte dose. La maladie de Randall est liée au dépôt de fragments de chaînes légères ou lourdes d'immunoglobulines monoclonales provoquant des atteintes rénales ainsi que des localisations extra-rénales dans le foie, le cœur et le système nerveux périphérique souvent asymptomatiques. Le traitement de cette affection est mal codifié. Il s'agit essentiellement de chimiothérapies de type melphalan-prednisone (MP) ou vincristine-adriamycine-dexaméthasone. La médiane de survie est de quatre ans et la médiane de survie rénale est proche de deux ans.

La plupart des études ont été faites sur l'amylose AL. Les études menées ont été évaluées dans le cadre des travaux de la commission d'AMM en 2012 qui avait rendu un avis favorable.

Ont été menées une étude comparative en ouvert Revlimid vs Velcade (23 patients), 2 études prospectives ouvertes (101 patients) avec bortezomib en monothérapie et 4 études ouvertes prospectives avec bortezomib et dexaméthasone (71 patients réfractaires, en rechute ou en première intention).

Les taux de réponses hématologiques étaient intéressants, les délais de réponses variaient entre 1 et 2 mois, et une survie globale à deux ans associée à une absence d'atteinte cardiaque pour la totalité des patients.

Les effets indésirables qui ont été observés sont ceux mentionnés dans le RCP de Velcade et qui apparaîtront dans le protocole :

- des neuropathies de grade 3 (5-37,5%) pouvant faire l'objet d'une adaptation du traitement voire son arrêt;
- des œdèmes périphériques ;
- de l'hypotension.

En l'absence d'alternative thérapeutique appropriée au traitement de cette maladie rare, la commission AMM du 25 octobre 2012 s'est prononcée favorablement à l'octroi d'une RTU pour bortezomib dans l'indication de « traitement des patients adultes atteints d'une amylose AL non IgM ou d'une maladie de Randall, en association à une autre chimiothérapie ».

Le protocole de suivi de la RTU encadre les conditions de prescription et de délivrance, le traitement étant réservé à l'usage hospitalier et la prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Le suivi interviendra après chaque cycle de traitement au cours des trois premiers cycles, puis tous les trois cycles de traitement à partir du quatrième cycle et à la fin du dernier cycle de traitement. En termes de pharmacovigilance, une déclaration sera effectuée auprès des CRPV. Un rapport de synthèse sera produit à un an, deux ans et à la fin de la RTU qui ne doit pas excéder 3 ans.

Le suivi est en lien avec l'efficacité attendue en termes de bénéfice sur les problèmes cardiaques et rénaux liés à ces dépôts.

Pierre-Yves HATRON demande si une augmentation du risque thrombotique est observée.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les risques principaux sont la neutropénie, la thrombopénie, atteinte cardiaque.

Nicolas ALBIN fait remarquer que le critère de surveillance principal, à savoir le dosage des chaînes légères libres, n'est pas pris en charge dans la nomenclature des actes remboursés. Il s'agit par conséquent d'un reste à charge pour le praticien et l'établissement.

Willy ROZENBAUM propose que la commission se prononce sur l'opportunité de la demande de RTU pour Bortezomib dans l'indication de « traitement des patients adultes atteints d'une amylose AL non IgM ou d'une maladie de Randall, en association à une autre chimiothérapie ».

*La demande de RTU recueille un avis favorable à l'unanimité.*

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BIOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Isabelle DEBRIX, Christophe DUGUET, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.*

*La séance est levée à 13 heures 10.*