

Numero unique de document : GT302014033

Date document : 21/10/2014

Direction : INFHEP

Pôle : Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Personne en charge : Nathalie DUMARCET

GT30 Médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares – n°6

Séance du 07/10/2014 de 14 :00 à 18:00 en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ALLEZ Mathieu	Audité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BARDOU Marc	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BEAUGERIE Laurent	Audité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BIOUR Michel	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
de CALAN Loïk	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DOLL Jacques	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
de KORWIN Jean Dominique	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Auditée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MOSCA Alexis	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PELLETIER Gilles	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PIGNEUR Bénédicte	Auditée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SILVESTRE Patrick	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DOP Cécile	Evaluateur GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUMARCET Nathalie	chef de pôle GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GILLES Carole	Evaluateur GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GUYADER Gaëlle	Evaluateur GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PLAN Gismonde	Evaluateur GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SEMAILLE Caroline	président/directrice INFHEP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
STALIN Damien	Evaluateur GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VERMILLARD Violaine	Evaluateur GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption	Non	Non
1.2	Adoption du CR du GT n°5 du 27/03/2014		Pour adoption	Non	Non
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Recommandations Temporaire d'Utilisation dans la maladie de Crohn	adoption	Pour information	Non	
2.2	Révisions B/R		Pour information	Non	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	/				
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	/				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Recommandations Temporaire d'Utilisation de l'ustekinumab, du thalidomide et du tacrolimus dans la maladie de Crohn
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Horaire de passage	14 :00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <i>Oui</i>	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <i>Oui</i>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <i>Non</i>	<input type="checkbox"/>

	Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>
	Non	

Références documentaires

1. Sandborn et al. Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008
2. Sandborn et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012
3. Avis de la commission de transparence; Stelara_-_ct-6336_15-04-19
4. Treatment of pediatric refractory Crohn's disease with thalidomide. [Zheng CF, World J Gastroenterol](#). 2011 Mar
5. Thalidomide Use and Outcomes in Pediatric Patients with Crohn's Disease Refractory to Infliximab and Adalimumab. [Felipez LM, J Pediatr Gastroenterol Nutr](#). 2011 Jun.
6. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. [Lazzerini et al. JAMA](#). 2013 Nov
7. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease, [McSharry K, Aliment Pharmacol Ther](#). 2011 Dec;34(11-12):1282-94
8. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease, [Renna S, World J Gastroenterol](#). 2014 Aug 7;20(29):9675-9690

Présentation de la problématique

L'ANSM a souhaité organiser une séance spéciale du Groupe de Travail Gastro-entérologie dédiée à la prise en charge de la maladie de Crohn en cas d'échec aux traitements conventionnels afin d'encadrer un possible usage "hors AMM" de l'ustekinumab, du tacrolimus et de la thalidomide chez l'adulte et l'enfant par le biais de RTU (recommandation temporaire d'utilisation) sur la base d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable.

Il est rappelé au cours de la séance qu'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) représente :

- un engagement fort de la part de l'Agence attestant d'un rapport Bénéfice/Risque présumé favorable concernant l'utilisation hors AMM d'un médicament commercialisé en France sur la base des données disponibles et évaluées ;
- un cadre juridique pour les prescripteurs ;
- un accès équitable aux soins pour les patients ;
- n'est pas superposable à une AMM lorsqu'une alternative est disponible en termes de recul sur l'efficacité et la sécurité du produit.

La nouvelle réglementation (2014) relative aux RTU est également expliquée.

Des membres ont été audités dans le cadre de cette thématique. Les motivations et les modalités de leurs contributions sont décrites explicitement ci-après.

Liste des membres audités

Membre audité	Nature des liens d'intérêt	Motifs de l'audition
Matthieu Allez	Pas de lien	Membre société savante (SNFGE) à l'initiative de la demande de RTU
Laurent Beaugerie	Lien de type 2 : Activité de consultant pour concurrent Lien de type 1 : Investigateur essai clinique Ustekinumab	Past président de la SNFGE à l'initiative de la demande de RTU en 2012
Jean-Pierre Huguot	Lien de type 2 : Activité de consultant pour concurrent	Gastro-pédiatre (prescripteur de thalidomide et tacrolimus)
Bénédicte Lebrun-Vignes	Pas de lien	Expert du CRPV de la Pitié Salpêtrière en charge du suivi national de pharmacovigilance de Stelara
Bénédicte Pigneur	Pas de lien	Gastro-pédiatre (prescripteur de thalidomide et tacrolimus)

I. STELARA (ustekinumab)

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k anti interleukine (IL)-12/23.

● L'ANSM résume ses conclusions préliminaires :

i) Seules des données prématurées issues de phase 2 sont disponibles. Ces données sont contradictoires, essentiellement limitées à la phase d'induction, portent sur un faible nombre de patients, un critère d'évaluation principal différent et méritent d'être confirmées.

Courant 2015 (dernier trimestre) les résultats préliminaires des études de phase 3 seront disponibles et permettront de lever certaines incertitudes quant au rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication.

ii) Il ressort des études de phase 2 que le schéma posologique le plus approprié (dose, fréquence et voie d'administration, pour l'induction et la maintenance du traitement) n'est pas clairement défini et ne pourrait l'être qu'à l'issue des résultats des études de phase III actuellement en cours.

iii) Seule la forme sous-cutanée est commercialisée et dispose d'une AMM. Les schémas posologiques en cours d'évaluation dans les études de phase III incluent une administration par voie IV pour les phases d'induction. S'il s'avère que la forme IV, ne disposant pas actuellement d'une AMM, est la plus appropriée celle-ci ne saurait faire l'objet d'une RTU.

iv) Le profil de tolérance de l'ustekinumab est pour le moment "comparable" à celui des autres thérapies ciblées utilisées dans le psoriasis. Néanmoins, il n'est pas connu dans le cadre de la maladie de Crohn et les points suivants doivent être pris en compte :

- le recul ne porte actuellement que sur des patients n'ayant été exposés qu'à de courtes durées de traitement (phases 2) ;
- la population ciblée par cette RTU est composée de patients ayant déjà été traités par des anti-TNF α ce qui n'est pas superposable à l'AMM de Stélara dans le psoriasis.

● Le CRPV audité a présenté les données de sécurité de Stélara issues du suivi national de pharmacovigilance.

● Les experts audités (et à l'initiative de la demande de RTU) ont évoqué les points suivants.

1. Le caractère urgent de cette RTU et du besoin que représente la mise à disposition du Stelara pour des situations sévères et des patients présentant une maladie de Crohn active en impasse thérapeutique.

La population visée serait alors assez restreinte et constituée des niches de patients suivantes :

- manifestations cutanées paradoxales sous anti-TNF-alpha;
- lésions suppuratives actives chroniques ;
- pronostic vital engagé de par les complications et co-morbidités.

2. L'intérêt de l'ustekinumab (ustk) sur le védolizumab (vdz) en termes d'efficacité supposée plus rapide (vdz = temps de latence) et de moindre incidence d'abcès périanaux.

- L'ustékinumab est positionné comme une alternative au védolizumab.
- Sur ce point l'expert audité du CRPV souligne que des cas d'abcès anaux sont également observés sous ustk chez des patients traités pour psoriasis et que s'agissant de cas issus d'une notification spontanée cela n'est pas négligeable et constitue un signal faible mais à prendre en compte dans le cadre de cette RTU (4 cas / 3000 patients exposés à fin juin 2013).

3. La difficulté de proposer un schéma posologique optimal. Ce schéma pourrait être de 90 mg SC à SO, ±S2 facultatif (pour les non répondeurs), S6, puis toutes les 8 semaines.

4. L'argumentation scientifique certes conceptuelle mais qui doit être prise en compte dans l'attente de données démonstratives plus robustes.

5. Un poster et une communication sont en cours d'élaboration par le GETAID portant sur une observationnelle de patients français (environ n=100) traités selon différents schémas posologiques. Les personnes auditées n'ont pas été en mesure de présenter les résultats de cette étude.

● Les membres du GT ont évoqué les points suivants.

- Peu de recul sur l'efficacité et plus de recul sur les risques attendus ;
- L'ustekinumab pourrait être administré en cas d'échec au védolizumab qui dispose d'une AMM et représente une option thérapeutique avec un rapport B/R mieux établi ;
- Possibilité d'attendre la mise à disposition des résultats des études de phase III prévus pour le dernier trimestre 2015 afin de pouvoir établir un schéma posologique (dose et voie d'administration) approprié et mieux caractérisé.
- Souhait de connaître les données d'efficacité du Stelara dans l'étude observationnelle française.

II. THALIDOMIDE

L'ANSM présente les données disponibles issues de l'observatoire des prescriptions de thalidomide et d'une étude randomisée versus placebo chez 56 patients, ainsi que les conclusions favorables du Groupe Pédiatrie consulté en juin 2014.

III. TACROLIMUS

L'utilisation hors AMM de tacrolimus chez l'enfant n'a pas fait l'objet d'une demande précise de RTU mais est évoquée dans la continuité des autres RTU et à la demande d'un expert gastro-pédiatre. Aucune donnée clinique n'est disponible.

Sortie des experts audités à 16h10

Question posée	1. Rapport bénéfice/risque du STELARA présumé favorable, à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	7
	Nombre d'avis favorables	0
	Nombre d'avis défavorables	7
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée		
	<i>Avis majoritaires</i>	A l'issue de la discussion, il a été souligné que :

	<ul style="list-style-type: none"> - le rapport B/R ne pouvait pas être apprécié en l'état actuel des connaissances au vue de l'absence de données (peu d'études, peu de patients) et particulièrement en raison de l'impossibilité de proposer un schéma posologique optimal avec la forme pharmaceutique commercialisée (SC) ; - le védolizumab qui vient d'obtenir une AMM doit être privilégié ; - la population ciblée et définie supra (cf niche identifiée par les experts audités) n'a pas été étudiée car non éligible dans les essais cliniques conduits ; - certains risques ne sont pas connus et ne peuvent être appréhendés pour la population visée et pour la posologie utilisée (la dose prévue est supérieure (double) à celle préconisée pour les indications couvertes par l'AMM de Stelara) ; - la prescription hors AMM étant possible, le refus de la RTU n'empêcherait pas l'instauration d'un traitement par Stelara pour tout prescripteur estimant que le bénéfice de ce traitement est supérieur aux risques encourus pour un patient donné ; - il ne peut y avoir une restriction d'utilisation de la RTU à des centres tertiaires ou des CHU. Or la mise à disposition du Stelara par le biais de cette RTU risque d'entraîner des prescriptions généralisées et mal encadrées. <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un sursis à statuer est voté unanimement (7 votes sur 7) dans l'attente de données complémentaires et notamment des données issues de l'étude observationnelle française du GETAID ; - Un courrier officiel sera adressé au GETAID afin de lui faire part du souhait du Groupe de travail que les résultats de la cohorte de patients traités par ustekinumab soient présentés lors de la prochaine séance du Groupe. 	
<i>Avis minoritaires</i>	<i>Nil</i>	
Proposition d'action :	Par	Échéance
Planification prochain GT	ANSM	5/12/2014

Question posée	2. Rapport bénéfice/risque de la thalidomide chez l'enfant présumé favorable, à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		1
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le rapport B/R est présumé acceptable chez l'enfant. Il est souligné que très peu de patients seront concernés par cette RTU (<10/an).</p> <p>La thalidomide représente un traitement utile pour les pédiatres même si très peu de patients sont concernés et que le B/R est remis en cause à l'approche de la puberté (cf risque de grossesse). Les patients traités sont essentiellement ceux présentant des formes ano-périnéales et bipolaires (bouche – anus). La dose usuelle est < 2mg/kg/j.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
Courrier à la firme pour préparation	ANSM	Novembre /2014

d'un protocole de suivi incluant la maladie de Crohn		
--	--	--

Question posée	3. Rapport bénéfice/risque du tacrolimus présumé favorable, à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Chez l'enfant, le rapport B/R n'est pas présumé favorable. Le besoin thérapeutique dans la maladie de Crohn n'est pas démontré.</p> <p>Ce traitement concerne <1 patient/an concerne essentiellement des colites indéterminées et s'adresse principalement à des patients présentant une forme très localisée de maladie de Crohn.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>	<p>Le tacrolimus est utile en dernier recours, en échec de tout. Il présente une réponse initiale satisfaisante mais qui s'épuise rapidement et un profil de tolérance acceptable.</p> <p>La posologie est basée sur une concentration plasmatique cible.</p>	
Proposition d'action :	Par	Échéance
N/A	N/A	N/A

Déroulement de la séance	
Nom du dossier	Révisions B/R
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	N/A
Firme concernée	N/A
Horaire de passage	17h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

N/A

Présentation de la problématique

Point d'étape

Les conclusions préliminaires des différentes procédures de révision de la balance Bénéfice/Risque (B/R) enclenchées par l'ANSM pour plusieurs molécules prescrites dans le traitement des nausées et vomissements ou dans les troubles fonctionnels digestifs sont présentées au Groupe.

Question posée

Nil