

**Commission évaluation initiale du  
rapport entre les bénéfices et les  
risques des produits de santé N°21**

---

**Compte-rendu de la séance du 26 novembre 2015**

---

**PARTICIPANTS**

**Membres de la Commission :**

Nicolas ALBIN  
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC  
Michel BIOUR  
Jean-Benoît CHENIQUE  
Christian FLAISSIER  
Claire GUY  
Pierre-Yves HATRON  
Hélène POLLARD  
Willy ROZENBAUM  
Martine TEBACHER-ALT  
Stéphane TELLEZ

**Excusés :**

Isabelle DEBRIX  
Christophe DUGUET  
Albert TRINH-DUC

**Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation

**Secrétariat de la Commission :**

Marie-Lise MIGUERES  
Magali RODDE  
Corinne CHARDAVOINE  
Patricia ESTRELLA

**Participants de l'ANSM :**

Lotfi BOUDALI, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie  
Aurélia COGNEE-CHAUVIN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie  
Pierre DEMOLIS, Directeur adjoint Direction scientifique et de la stratégie européenne  
Joëlle EL- KHOURY, Direction évaluation  
Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants  
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation  
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation  
Emilie MONZON, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants  
Nathalie RICHARD, Directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

**Prestataires :**

Holi WARIN, rédacteur société Ubiquis  
Lisa BLIN, Films de l'Arche  
Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

## Ordre du jour réalisé

1.	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION DU 29 OCTOBRE 2015.....	4
2.	RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE CHMP LORS DES REUNIONS D'OCTOBRE ET NOVEMBRE 2015 (INFORMATION) .....	4
3.	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION) .....	6
4.	DOSSIERS THEMATIQUES : DEMANDES D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUC).....	6
4.1.	Nalscue® (naloxone) (Information) .....	6
4.2.	Noyada® (captopril).....	8
4.3.	Kyndrisa® (drisapersen).....	11

Le président ouvre la séance à 13 heures 10.

## 1. Approbation du compte rendu de la commission du 29 octobre 2015

Willy ROZENBAUM soumet le projet de compte rendu aux membres de la commission.

Le compte rendu de la commission du 29 octobre 2015 est adopté par 8 voix pour et 2 abstentions.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Martine ALT-TEBACHER, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ.

Abstentions : Michel BIOUR, Hélène POLLARD

## 2. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions d'octobre et novembre 2015 (Information)

Pierre DEMOLIS indique que le CHMP d'octobre a évoqué en particulier le cas du IMLYGIC®.

- IMLYGIC®

L'IMLYGIC® a été examiné par le *Committee for Advanced Therapies* (CAT), instance de l'EMA composée d'experts (thérapie cellulaire, thérapie génique...) qui rend des avis sur le rapport bénéfice/risque de thérapies avant qui sont soumis pour avis au CHMP. Dans ce cas, le CHMP a suivi les positions du CAT concernant l'IMLYGIC®.

Ce médicament est un herpès virus modifié infectant uniquement les cellules tumorales du mélanome. Les études ont permis de vérifier que cet OGM ne se disperse pas dans la nature et que les patients ne sont pas contagieux. L'IMLYGIC® fait éclater les cellules cancéreuses, ce qui a pour effet de libérer les antigènes tumoraux. Par ailleurs, le virus exprime un codage GM-CSF, ce qui a pour effet une stimulation et un recrutement immunologique ce qui a un effet délétère direct sur la tumeur au lieu d'injection et de recrutement immunologique crucial dans le domaine du mélanome. Cependant, la durée de réponse du produit est plus longue que celle du seul GM-CSF, seul comparateur pris en compte dans l'étude. Par ailleurs, la courbe relative à l'*overall survival* diffusée est le fruit d'une analyse en sous-groupe excluant les patients ayant quitté l'étude. De plus, l'étude n'a pas prévu que le produit soit comparé aux traitements standards actuels. Cette caractéristique ne permet pas de démontrer de manière robuste l'ampleur de l'effet. L'essai n'a pas été mené selon les standards habituels.

Le CAT a néanmoins considéré que l'AMM pouvait être délivrée en sous-groupe, concernant la population la plus à même de bénéficier du traitement. En accord avec le CAT, il a été décidé d'émettre un avis favorable, tout en demandant au RCP de faire état des faiblesses de la démonstration, notamment de rappeler que le médicament a été essayé en monothérapie et sans la moindre comparaison avec le standard de traitement actuel du mélanome. Cet avis favorable s'explique essentiellement par le fait que le mécanisme d'action semble complémentaire aux mécanismes en vigueur. De plus, cette décision devrait permettre de poursuivre le développement de cette approche. Cependant, au regard du coût de ce type de thérapie avancée, les AMM ne permettent pas toujours un large accès public.

Cécile DELVAL souhaite savoir si des études complémentaires sont en cours.

Pierre DEMOLIS indique que le laboratoire a débuté le développement du produit avant 2011 et l'arrivée des BRAF inhibiteurs. Le laboratoire s'est engagé à mener des études complémentaires.

Willy ROZENBAUM juge difficile pour un clinicien de s'engager sur ce traitement.

Nicolas ALBIN regrette que les patients inclus dans ce type d'essai ne soient pas prévenus que d'autres thérapies ont été validées depuis 2011, date d'apparition de nouveaux traitements de référence. L'information des patients inclus dans l'étude sur l'existence de nouvelles alternatives mises à disposition pose une question éthique dans ce cas.

Willy ROZENBAUM rappelle que le promoteur est obligé en France de fournir au comité d'éthique un état de l'avancement de la science.

Nicolas ALBIN ajoute que si l'essai a été mené en France, il conviendra de vérifier si cette information a bien été délivrée.

- WAKIX® (pitolisant)

Pierre DEMOLIS indique que le WAKIX® est un produit indiqué dans le traitement de la narcolepsie, avec ou sans cataplexie, chez l'adulte. Le CHMP a émis un avis favorable concernant ce dossier complexe. Les deux essais ont mis en évidence une efficacité modeste concernant la composante sommeil et la composante cataplexie. Par ailleurs, le CHMP réussit à imposer au laboratoire de bien faire apparaître les usages détournés potentiels du produit.

- ONCASPAR® (PEG aspargase)

Pierre DEMOLIS indique que ce produit était disponible en France en ATU nominatives depuis des années. L'action du produit consiste à faire disparaître du plasma des patients l'asparagine, indispensable à la survie des blastes. Ce médicament aide donc au traitement de la leucémie. Cependant, la délivrance d'asparaginase native, extraite par exemple d'*Escherichia coli*, induit dans 75 % des cas des immunisations et quelques accidents d'hypersensibilité suffisamment graves pour imposer l'arrêt du traitement. *A contrario*, l'asparaginase PEG présente l'avantage d'une demi-vie plus longue et permet de récupérer une efficacité thérapeutique chez les patients immunisés contre l'asparaginase native. Jusqu'à ce jour, ONCASPAR® ne bénéficiait pas d'AMM en France, mais était disponible en Allemagne et en Pologne. Le Laboratoire a demandé à bénéficier d'une AMM centralisée prévoyant la délivrance du produit en première ligne et première et deuxième intentions. Le CHMP a répondu favorablement à cette demande, le laboratoire s'étant engagé à conduire des essais pharmacodynamiques non contrôlés chez l'enfant et l'adulte.

- SPECTRILA® (aspargase)

Pierre DEMOLIS précise que ce dossier est comparable au dossier relatif à l'ONCASPAR®. Les deux indications ont été harmonisées. Le dossier comportait un essai comparatif en première intention, ainsi que des données pharmacodynamiques. Le problème est que la demande portait sur deux doses différentes, dont une dose numériquement inférieure à celle relative à l'asparaginase native. Le produit proposait une meilleure tolérance immunologique que l'asparaginase native.

Le problème est que les réponses des experts en Europe divergent fortement concernant la nécessité d'un monitoring biologique de l'activité. Le CHMP a finalement renoncé à cette option, tant en ce qui concerne l'ONCASPAR® que le SPECTRILA®, mais a imposé dans les deux cas la mention d'une vérification de l'activité de l'asparaginase avant de renouveler le traitement.

- PYRAMAX® (pyronaridine, artesunate)

Pierre DEMOLIS note que le PYRAMAX® est un antipaludéen destiné aux zones de résistance à l'artémisinine. Les interrogations portaient notamment sur l'hépatotoxicité du produit, qui au final semble s'apparenter à l'hépatotoxicité du paracétamol.

Michel BLOUR indique que les contrôles démontrent une augmentation du taux de transaminases trois jours après la prise du produit. Cette caractéristique ne pose pas problème en cas de prise unique du traitement. Le problème est que l'industriel souhaite obtenir l'autorisation de réadministrer le produit à plusieurs reprises, alors que les données qu'il transmet sont insuffisantes. Or à la demande de l'OMS, ce produit sera délivré en Afrique, c'est-à-dire dans des pays ne disposant pas des équipements permettant de contrôler le taux de transaminases des patients.

Pierre DEMOLIS confirme que l'expertise du CHMP est sollicitée dans le cadre de l'article 58, c'est-à-dire concernant des produits qui ne sont destinés à être prescrits en Europe, dans des pays ne disposant pas des structures capables de délivrer des instructions. Dans ce contexte, le CHMP doit émettre une opinion, et non un avis, en prenant en compte ce contexte sanitaire particulier des pays africains. Dans ce cas de figure, le CHMP a émis une opinion favorable.

Michel BLOUR craint que le laboratoire n'effectuera pas les études de ré-administration pourtant nécessaires et qui conditionnaient l'AMM.

- Vaccination anti-HPV et syndromes POTS et CRPS

Pierre DEMOLIS précise que le dossier correspond à un éventuel lien entre les vaccins anti-HPV (Cervarix® et Gardasil®) et deux syndromes, POTS (syndrome de tachycardie orthostatique posturale) et CRPS (syndrome de douleur régionale complexe), dont l'étiologie n'est pas comprise. Certaines patientes qui ont été vaccinées ont rapporté la survenue de ces syndromes dans un délai proche de la vaccination anti-HPV. Dans le nord de l'Europe des associations de patients ont dénoncé ces effets. Le PRAC a analysé les données de pharmacovigilance des laboratoires et celles transmises par un certain nombre de structures académiques indépendantes, dont une en France. Cette étude a notamment envisagé une hypothèse de

sous-notification par les patients des symptômes recherchés. Au final, la prévalence des syndromes recherchés ne semble pas différer entre la population vaccinée et la population non vaccinée.

Cette opinion du PRAC a induit de nombreuses réactions de la part d'associations. Ainsi, dans un souci de transparence, le rapport sera publié ce jour sur le site de l'EMA. Par ailleurs, des courriers réponses sont transmis aux associations ayant exprimé des doutes concernant l'indépendance des membres du PRAC et d'éventuels conflits d'intérêt. En revanche, la similitude enregistrée concernant la prévalence des symptômes dans les deux populations rend impossible l'organisation d'une étude prospective.

*Christian FLAISSIER rejoint la séance à 14 heures 05.*

Nicolas ALBIN note une propension à évoquer d'éventuels effets secondaires et risques liés aux vaccins anti-HPV, alors que le bénéfice induit par ces vaccins apparaît évident au regard de la diminution déjà notée des lésions pré cancéreuses. Il s'interroge concernant l'absence de communication de la part des autorités sur le bénéfice, alors que l'efficacité de la démarche nécessite une couverture vaccinale importante dans la population. On risque de voir des femmes atteintes de types de cancer qui auraient pu être évités par la vaccination.

Pierre DEMOLIS précise que les communiqués publiés par l'EMA évoquent systématiquement les bénéfices attendus. Par ailleurs, les réponses apportées aux attaques des associations ont bien évidemment mis en évidence la nécessité de prendre en compte le bénéfice attendu de la vaccination.

Willy ROZENBAUM indique que la communication pourrait insister sur le fait que, malgré d'éventuels effets indésirables, dont par ailleurs le lien avec la vaccination n'est absolument pas mis en évidence, le bénéfice attendu est évident.

Pierre-Yves HATRON regrette que les messages des associations soit systématiquement relayé par les médias.

Nicolas ALBIN déplore néanmoins l'absence de promotion de ce vaccin, compte tenu du bénéfice apporté.

Jean-Benoît CHENIQUE s'inquiète de la diffusion des craintes à l'égard des vaccins, dont ROR, y compris dans des milieux favorisés. Il pense que ces réticences sont renforcées par les hésitations des autorités, notamment par l'absence d'obligation de vacciner lors de l'entrée des enfants en collectivité.

Christian FLAYSSIER confirme qu'il est difficile de convaincre les patients quant aux bénéfices de la vaccination, les messages des médias passent mieux auprès d'eux.

Willy ROZENBAUM rappelle la polémique de la vaccination contre l'hépatite B et les effets secondaires neurologiques qui a conduit à la décision d'arrêter la campagne de vaccination. Il est difficile de mesurer les conséquences de cette décision.

Stéphane TELLEZ ajoute que les pharmaciens sont désormais confrontés à une pénurie de vaccins tétravalents et pentavalents. Seuls des vaccins hexavalents peuvent désormais être proposés, ce qui renforce les réticences à l'égard de la vaccination.

Cécile DELVAL assure que l'Agence est très mobilisée concernant les ruptures de stock de vaccins.

### **3. Annonce des conflits d'intérêts (Information)**

Marie-Lise MIGUERES souligne qu'aucun conflit d'intérêts majeur n'a été identifié à l'occasion des dossiers à l'ordre du jour de cette réunion.

### **4. Dossiers thématiques : demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)**

#### **4.1. Nalscue® (naloxone) (Information)**

Nathalie RICHARD indique que Nalscue® contient de la naloxone administrée par voie nasale (récipient unidose), antagoniste complet des récepteurs opiacés. De nombreuses spécialités contenant de la naloxone, administrées par voie injectable et disponibles à l'hôpital bénéficient d'une AMM pour la prise en charge des cas d'overdose aux opiacés. Cette ATU de cohorte vise à mettre à disposition la naloxone directement aux usagers des drogues et à leur entourage témoin d'une overdose.

Dès 2008, le Comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CTCEIP) et la Commission addiction de la Direction générale de la santé (DGS) ont émis un avis favorable à cette mise à disposition de la naloxone aux usagers et tiers. En 2009, le Commission nationale des stupéfiants et psychotropes a également émis un avis favorable pour cette utilisation. Par ailleurs, de nombreux programmes de mise à disposition de la naloxone aux usagers ont été menés en Europe et aux Etats-Unis. Enfin, en 2014, l'OMS s'est prononcée en faveur de la mise à disposition large de la naloxone pour les usagers de drogue. En 2015, le CTCEIP et la CSP ont confirmé leur avis favorable, tout en précisant les modalités de cette mise à disposition.

Une revue de la littérature effectuée en 2009 a mis en évidence que, dans les études conduites dans de nombreux pays, la mise à disposition de la naloxone directement aux usagers de drogues n'a induit aucune incitation à la consommation de drogue. Une diminution des injections a même été constatée dans certains programmes. Les études ont également mis en évidence l'absence de récurrence, de dépression respiratoire, le faible nombre de syndromes de sevrage et peu d'effets indésirables ont été observés. Ces programmes de mise à disposition prévoyaient tous un programme de formation qui était aussi l'occasion de faire passer des messages aux usagers de drogues.

En 2014, l'OMS a constaté 69 000 décès annuels par overdose aux opiacés dans le monde, majoritairement en présence de témoins. Sur la base de ces constats, l'OMS recommande d'améliorer l'accès à la naloxone chez les personnes susceptibles d'être témoins d'une overdose, afin de permettre à ces derniers de réaliser une prise en charge en situation d'urgence. L'OMS souligne ensuite que la naloxone est efficace quelle que soit la voie d'administration, y compris la voie nasale.

De nombreux pays, européens (Norvège, Espagne, Danemark, Ecosse...) ont déployé des programmes de mise à disposition de kits de naloxone. En France, il est envisagé de mettre à disposition le plus largement possible la naloxone directement aux usagers, sans forcément passer par une prescription médicale, tout en impliquant des structures spécialisées dans la prise en charge des usagers de drogues et intégrant un programme d'accompagnement et de formations gratuites et simples.

La Commission des psychotropes et stupéfiants a émis deux avis sur la mise à disposition de naloxone administrée par voie nasale.

En février 2015, la Commission a demandé que :

- la mise à disposition concerne en priorité les personnes les plus à risque (sortie du milieu pénitencier, sevrage aux opiacés) ;
- la mise à disposition concerne les usagers, leur entourage et les professionnels de santé ;
- le prix de la naloxone ne soit pas un frein à l'accès au produit.

Par ailleurs, en octobre 2015, la Commission des psychotropes et stupéfiants a réitéré son avis favorable en ajoutant que la dispensation devrait être la plus large possible, y compris par les pharmacies d'officine et par les structures ne comprenant ni médecin, ni pharmacien.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'une demande d'ATU de cohorte a été déposée en juin 2015 pour Nalscue®, solution de naloxone en solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose. L'indication concerne l'adulte et l'enfant, dans le traitement d'urgence des surdosages aux opiacés, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence. L'indication stipule que l'utilisation du produit ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale. Il s'agit d'une forme prête à l'emploi. La posologie correspond à 1,8 mg de naloxone (pour deux pulvérisations de 0,9 mg dans chaque narine). Une nouvelle dose doit être délivrée si aucune amélioration n'est constatée entre trois et cinq minutes suivant la première dose. La boîte comprend donc quatre pulvérisateurs.

Le dossier de demande d'ATU de cohorte comprenait des études de pharmacocinétique mettant en évidence deux types d'évènements indésirables bénins :

- des dysgueusies ;
- des céphalées, paresthésie, parosmie, congestion nasale, hypersécrétion du sinus paranasal.

Il est par ailleurs précisé que la naloxone est sans effet pharmacologique si elle est administrée chez un sujet non exposé au préalable à un opioïde.

Nathalie RICHARD précise que le risque de survenue d'effets indésirables associé à la naloxone est presque nul. Le principal risque est que le patient retrouvant sa conscience s'enfuit et subisse une nouvelle overdose hors présence d'un témoin.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'ATU de cohorte a été notifiée le 5 novembre 2015. Le protocole d'utilisation thérapeutique est en cours d'élaboration. Il précise les modalités de dispensation, de formation

du dispensateur et du formateur, de formation du patient et d'un tiers, le contenu de la notice patient et de la carte patient, les modalités de suivi et les modalités de recueil des données.

Un programme de formation est prévu à l'attention des professionnels de santé, reposant sur des documents rédigés par le laboratoire et validés par l'ANSM, mais aussi sur des documents de formation complémentaires relatifs aux overdoses. Une large campagne d'information sera menée avant la mise à disposition du produit pour que les acteurs concernés soient informés de la mise à disposition de la naloxone administrée par voie nasale, dans le cadre d'une ATU de cohorte, à partir de fin janvier 2016, avant la procédure européenne d'autorisation de mise sur le marché.

Un arrêté du 13 octobre 2015 (Journal officiel du 16 octobre 2015) permet d'exonérer la naloxone administrée par voie nasale de la liste I des substances vénéneuses. Par ailleurs, une demande de dérogation à la réglementation des ATU de cohorte a été déposée afin de permettre une dispensation sans prescription par les CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) même non rattachés à une PUI (Pharmacie à usage intérieur), les unités sanitaires en milieu pénitentiaire, les PUI non autorisées à rétrocéder et les centres et structures disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérées par des organismes à but non lucratif. Cette demande de dérogation est en cours d'instruction.

Nathalie RICHARD indique que les modalités de suivi et de recueil d'information sont actuellement en cours de discussion. Elles devront être aussi pragmatiques que possible pour obtenir des données.

Willy ROZENBAUM s'interroge quant à la mise en œuvre pratique du dispositif, si la mise à disposition du produit est effectuée par des personnes autres que des professionnels de santé. Il y a en effet une procédure pour mettre un produit de santé à la disposition des patients dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Nathalie RICHARD confirme en effet que les services de police, les personnes en charge des salles de consommation de drogue à moindre risque ou toute autre personne étant amenée à intervenir auprès des usagers seront intégrées dans le dispositif. La mise à disposition de ce produit dans le cadre d'une ATU de cohorte présente en effet un caractère particulier, toutes les modalités n'ont pas été décidées à ce stade.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que le contexte est en effet très particulier, il est nécessaire de s'adapter, l'objectif étant de mettre largement ce produit à disposition de manière précoce. Dans ce cas, la prescription hospitalière n'est pas adaptée, les usagers de drogues sont en effet également bien suivis dans les CSAPA par exemple. La naloxone peut être utilisée dans ce contexte, en attendant d'être pris en charge par une structure d'urgence. Les structures fréquentées par des utilisateurs potentiels d'opiacés pourront constituer un stock de Nalscue® et s'engageront à les fournir aux personnes à risque, tout en assurant la formation de ces derniers et de leur entourage pour que le produit soit bien utilisé.

Willy ROZENBAUM demande si les données nominatives des bénéficiaires sont recueillies *a posteriori*.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les données nominatives des patients ayant reçu un kit de Nalscue® seront enregistrées par les responsables de centre détenant un stock et fournissant le produit. La formation des personnes, la carte-patient mise à disposition et l'implication des urgentistes et services d'urgence qui vont prendre en charge des usagers ayant fait une overdose ayant reçu de la naloxone par voie nasale, permettront de recueillir *a posteriori* des informations.

Un évaluateur de l'ANSM précise que le renouvellement de stocks sera conditionné par le retour des fiches-patients et d'informations concernant les patients ayant reçu le produit.

L'évaluateur de l'ANSM reconnaît que cette ATU de cohorte induira sans doute un retour d'information incomplet.

Nathalie RICHARD ajoute que les modalités seront certainement modifiées si le produit obtient une autorisation de mise sur le marché européen. Elle rappelle que pour ce produit, la réglementation des ATU de cohorte est amenée à être modifiée.

Claire GUY demande si la forme intranasale est privilégiée dans le cadre de la demande d'AMM.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la Commission des stupéfiants et psychotropes n'a privilégié aucune forme de délivrance du produit. Le Laboratoire a déposé une demande portant sur un dispositif reposant sur une diffusion par voie nasale.

#### **4.2. Noyada® (captopril)**



Un évaluateur de l'ANSM précise que le laboratoire Martindale a déposé une demande d'ATU de cohorte pour la spécialité Noyada® (captopril), solution buvable pour deux dosages (5 mg/5 ml et 25 mg/5 ml). A ce jour, la France délivre des ATU nominatives de Capoten®, solution buvable de captopril, destinée à la cardiopédiatrie dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, le syndrome néphrotique et la tétralogie de Fallot. Le produit dispose d'une autorisation de mise sur le marché en Australie. Ce produit doit être conservé entre 2 et 8° C, une rupture de chaîne du froid avait été à l'origine d'une rupture de stock en France en 2014. Entre 500 et 600 patients ont bénéficié d'un traitement par Capoten® en France en 2014.

Le laboratoire a déposé une demande d'ATU de cohorte pour la spécialité Noyada® (captopril). Le produit se conserve à température ambiante, présenté dans une forme adaptée à la pédiatrie, ce qui n'est pas le cas de Capoten. Il bénéficie d'une AMM décentralisée au Royaume-Uni et à Malte depuis 2013 dans les indications suivantes :

- hypertension artérielle
- insuffisance cardiaque chronique avec diminution de la fonction systolique ventriculaire, en association avec un traitement diurétique et, si nécessaire, un traitement digitalique ou bêta-bloquant.
- infarctus du myocarde :
  - traitement de courte durée (4 semaines) : dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable.
  - prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique : chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection  $\leq$  à 40%)
- néphropathie diabétique du diabète de type I : traitement de la néphropathie diabétique macroprotéïnurique du diabète insulino-dépendant.

La demande d'ATU de cohorte concerne les mêmes indications. Le produit est destiné aux enfants de moins de six ans, ainsi qu'aux adultes et enfants ayant des difficultés de déglutition. Les ATU nominatives de Capoten® seront progressivement remplacées par l'ATU de cohorte de Noyada®.

Concernant les données cliniques sur Noyada® (captopril), 6 études ont été menées chez des enfants (prématurés jusqu'à 18 ans) atteints d'hypertension artérielle, la posologie variait entre 0,3 mg/kg/j à 2 mg/kg/j. Dans le cadre de ces études, les principaux effets indésirables observés étaient l'hypotension et les vomissements. Quatre études ont été menées chez des enfants (âgés de 0 à 20 ans), la posologie moyenne utilisée variée entre 0,9 mg/kg/j à 3,9 mg/kg/j. A ce jour, il n'y a pas de données sur l'infarctus du myocarde, événement rare chez l'enfant et l'adolescent. Trois études bibliographiques portant sur la néphropathie diabétique ont été menées.

Le produit fera l'objet d'une prescription hospitalière. Les contre-indications sont identiques à celles de l'AMM : antécédent d'hypersensibilité au captopril, à l'un des excipients ou à tout autre IEC, antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC, angio-œdème héréditaire/idiopathique et 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse. Les mises en garde et spéciales et précautions d'emploi sont les suivantes : hypotension, hypertension rénovasculaire, insuffisance rénale, angio-œdème, toux, insuffisance hépatique, hyperkaliémie, neutropénie/agranulocytose, réactions anaphylactoïdes et grossesse

Dans la population pédiatrique, on peut noter que la réponse très variable chez les nouveau-nés, une dose test est ainsi prévue, de même qu'une évaluation de la fonction rénale, de la pression artérielle, et des mesures de saturation en oxygène transcutanées. Les doses doivent être réduites chez les patients présentant une insuffisance rénale.

L'expert cardio-pédiatre consulté ne s'oppose pas à l'utilisation du captopril chez l'enfant dans le cadre d'une ATU de cohorte, dans la mesure où le produit est largement utilisé chez l'enfant hors AMM et en ATU. Néanmoins, il émet une réserve quant à son utilisation chez le nourrisson de moins d'un mois, chez le prématuré et/ou le nourrisson de petit poids de naissance, en raison d'un risque d'hypotension et d'entérocolites. A ses yeux, l'infarctus n'est pas un problème pédiatrique habituel, mais peut également faire l'objet de ce traitement. Enfin, il ne se prononce pas sur l'indication de la néphropathie chez l'enfant.

Le 15 octobre 2015, le groupe de travail de cardiologie a formulé un avis favorable pour les quatre indications revendiquées en invoquant le critère de gravité des pathologies, l'absence d'alternative avec une forme galénique appropriée, le fait que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée par rapport à la sévérité du pronostic, enfin des présomptions concernant l'efficacité et la sécurité du produit.

En revanche, le groupe de travail a émis une réserve quant au libellé « adulte ayant des difficultés de déglutition ». Un nouveau libellé a ainsi été proposé :

- Noyada® est indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans, ainsi que chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition dans les indications suivantes :
  - hypertension artérielle
  - insuffisance cardiaque

- néphropathie diabétique (diabète de type I) : Noyada® est indiqué dans le traitement de la néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulino-dépendant.
- Noyada® est indiqué chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition dans l'indication suivante :  
Infarctus du myocarde :
  - traitement de courte durée (4 semaines) : Noyada® est indiqué dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable
  - prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique : Noyada® est indiqué chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection  $\leq$  à 40 %).

L'avis de la Commission est demandé pour l'utilisation de Noyada® (captopril) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans ces indications.

Hélène POLLARD salue l'effort du laboratoire concernant l'élaboration d'une médication pédiatrique. Elle souhaite savoir si le laboratoire a tenu compte du goût du médicament.

L'évaluateur de l'ANSM répond que le captopril a un goût amer.

Lotfi BOUDALI ajoute que l'acceptabilité du produit par les enfants est un critère qui sera évalué dans le cadre de la demande d'AMM.

Claire GUY demande si les quantités de saccharose et d'alcool ont été évaluées.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que le produit ne contient ni saccharose ni alcool.

Toujours concernant l'utilisation pédiatrique, Gwennaëlle ALLAIN-VEYRAC demande si le système d'administration du médicament a été adapté.

Lotfi BOUDALI précise que la pipette accompagnant le produit n'est pas optimale et devra être modifiée ultérieurement (unité de mesure du produit). Les questions relatives à l'utilisation en pédiatrie seront abordées au moment de la demande d'AMM européenne. Avant de soumettre ce dossier à la Commission pour avis, l'Agence souhaitait s'assurer de la qualité du produit. Le progrès notable de ce produit est sa conservation à température ambiante par rapport au Capoten®.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que Capoten® est une spécialité autorisée en Australie mise à disposition en France dans le cadre d'ATU nominatives qui n'est pas spécifiquement destiné à la population pédiatrique. En ce sens, Noyada® est un progrès, même si des améliorations peuvent encore être apportées.

Martine TEBACHER-ALT souhaite savoir si le produit destiné aux enfants bénéficiera d'un emballage d'une couleur spécifique, afin d'éviter tout risque de confusion avec le produit destiné à l'adulte.

L'évaluateur de l'ANSM confirme cet élément.

*La Commission, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à la mise en place d'une ATU de cohorte pour Noyada® (captopril) 5 mg/5 ml, solution buvable et 25 mg/5 ml, solution buvable dans les indications suivantes :*

*Noyada® est indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans, ainsi que chez l'adulte et l'enfant ayant des difficultés de déglutition dans les indications suivantes :*

- Hypertension artérielle
- Insuffisance cardiaque
- Néphropathie diabétique (diabète de type I) : Noyada® est indiqué dans le traitement de la néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulino-dépendant.

*Noyada® est indiqué chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition dans l'indication suivante :*

*Infarctus du myocarde :*

- Traitement de courte durée (4 semaines) : Noyada® est indiqué dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable
- Prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique : Noyada® est indiqué chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection  $\leq$  à 40 %).

*Pour : Nicolas ALBIN, Gwennaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ*

### 4.3. Kyndrisa® (drisapersen)

Un évaluateur de l'ANSM indique qu'une demande d'AMM centralisée est actuellement en cours d'évaluation au niveau européen pour la spécialité Kyndrisa® (drisapersen).

L'indication revendiquée est le traitement des patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) avec mutations du gène codant la dystrophine pouvant être traitées par un saut de l'exon 51, déterminé par un dépistage génétique. Le drisapersen de sodium est un oligonucléotide se liant spécifiquement à l'exon 51 de l'ARN prémessager de la dystrophine humaine.

Le mécanisme d'action repose sur cette liaison qui induit un saut de l'exon 51 lors de l'épissage et rétablit ainsi le cadre de lecture de la transcription de la dystrophine dans une sous-population de patients atteints de DMD (environ 13 % des patients présentent cette mutation) présentant des délétions d'exons hors du cadre de lecture adjacents à l'exon 51. Par conséquent, la transcription induirait la synthèse d'une protéine écourtée mais fonctionnelle.

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), est une maladie génétique d'hérédité récessive liée au chromosome X. 99,9 % des personnes atteints de la maladie sont des hommes.

C'est une maladie rare qui touche 1 pour 3300 naissances de garçons en France (chaque année 150 à 200 garçons nouveau-nés environ).

Elle est due à un déficit en dystrophine dans le muscle squelettique et cardiaque.

En 2013, environ 2500 personnes sont affectées par la maladie en France. Le diagnostic est clinique. Le traitement est symptomatique et pluridisciplinaire.

Le dossier repose sur 2 essais cliniques de phase II destinés à déterminer la posologie optimale. Le premier essai incluait 53 patients âgés de 5 à 11 ans à un stade ambulatoire précoce. Ils ont été traités à la dose de 6 mg/kg 2 fois par semaine pendant 3 semaines puis à la dose de 6mg/kg en continu ou par intermittence pendant 45 semaines. La 2<sup>e</sup> étude clinique incluait 51 patients âgés de 5 à 13 ans, au stade ambulatoire précoce traités à la dose de 3 - 6mg/kg/semaine pendant 24 semaines.

Dans ces études le schéma d'administration par intermittence et la dose de 3 mg/kg/semaine n'a pas montré son efficacité. La dose de 6 mg/kg/semaine a donc été retenue pour l'étude clinique de phase III.

L'étude de phase III a porté sur 186 patients âgés de 5 à 16 ans capables de marcher au moins 75 mètres durant 6 minutes. Ils ont été traités pendant 48 semaines, le critère primaire d'efficacité était la différence du score du test à la marche pendant 6 minutes entre l'inclusion et la fin de l'étude. Les résultats ne montrent pas de différence entre le groupe traité par rapport au groupe ayant reçu un placebo.

Deux études cliniques en ouvert ont été menées à long terme. Dans la 1<sup>ère</sup> étude, sur les 12 patients suivis durant 188 semaines, chez 6 patients une stabilisation de marche a été observée sans amélioration de la force musculaire. La 2<sup>e</sup> étude a quant à elle été arrêtée. Concernant la tolérance, le produit a induit des effets indésirables graves très fréquents (trombocytopenie, réactions au site d'injection, protéinurie, hématurie, glomérulonéphrite membraneuse, effets pro-inflammatoires) et fréquents (augmentation des enzymes hépatiques). Par ailleurs, 29,4 % des patients ont vu l'apparition d'anticorps anti-nucléotides.

Il est demandé à la Commission son avis sur la mise en place d'une ATU de cohorte pour Kindrisa® (drisapersen) dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) avec mutations du gène codant la dystrophine pouvant être traitées par un saut de l'exon 51, ce qui est déterminé par un dépistage génétique.

Willy ROZENBAUM s'étonne que ce dossier ait été soumis pour avis.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le laboratoire a déposé une demande. Une étude est en cours en France, ce qui pourrait expliquer l'absence de demande d'ATU nominative. Il précise que le laboratoire a conduit des analyses en sous-groupe en fonction de l'âge des patients et de la distance de marche à l'inclusion. Aucun sous-groupe ne semble présenter un bénéfice.

Michel BLOUR demande s'il s'agit d'un médicament orphelin.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme.

Pierre-Yves HATRON s'interroge concernant la position des associations de malades.

Cécile DELVAL répond que l'Agence n'a *a priori* pas reçu de demandes de la part de ces dernières.

Pierre-Yves HATRON s'interroge sur le risque de dégradation l'état de santé des patients avec ce traitement.

Willy ROZENBAUM indique que les données disponibles ne laissent pas vraiment de doute quant au rapport bénéfice/risque du médicament. Les effets secondaires sont en effets importants, sans bénéfice observé. Il ajoute que les nucléotides ont des effets sur le rein.

Martien TEBACHER-ALT ajoute que les données animales sont inquiétantes.

*La Commission, après en avoir délibéré, a rendu un avis défavorable à l'unanimité à la mise en place d'une ATU de cohorte pour Kyndrisa® (drisapersen de sodium) dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) avec mutations du gène codant la dystrophine pouvant être traitées par un saut de l'exon 51, ce qui est déterminé par un dépistage génétique.*

*Contre : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ*

*En l'absence d'autres questions, le Président clôt la séance à 15 heures 10.*

*La prochaine réunion se tiendra le 21 janvier 2016.*

Le président de la Commission  
d'évaluation initiale du rapport entre  
les bénéfices et les risques des  
produits de santé.

Willy ROZENBAUM