

Séance n°7  
Commission d'évaluation initiale du  
rapport entre les bénéfices et les  
risques des produits de santé

---

Compte-rendu de la séance du 16 mars 2017

---

**PARTICIPANTS**

**Membres de la Commission :**

Nicolas ALBIN  
Serge ANE  
Marie-Alix ALIX  
Isma AZIBI  
Marc BARDOU  
Driss BERDAI  
Michel BIOUR  
Raphaël FAVORY  
Jacques JOURDAN  
Hélène POLLARD  
Nathalie TELLIER  
Albert TRINH-DUC

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

Elodie CHAPEL, Direction de l'évaluation

**Expert externe dossier AMM Nalscue® :**

Nicolas AUTHIER, Président de la Commission des stupéfiants et psychotropes

**Secrétariat de la Commission :**

Marie-Lise MIGUERES  
Magali RODDE  
Emilie NENOFF  
Corinne CHARDAVOINE  
Patricia ESTRELLA

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

Laetitia BELGODERE, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Aurélié CHAIGNEAU, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Sandrine DE FAGET, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants psychotropes et médicaments des addictions

Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Florian LE CAIGNEC, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Annie LORENCE, Direction de l'évaluation

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Emilie MONZON, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

Alexandre MOREAU, Direction scientifique et de la stratégie européenne

Nathalie RICHARD, Directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

Caroline SEMAILLE, Directrice des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

# Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DE LA COMMISSION DU 19 JANVIER 2017 (POUR AVIS).....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE COMITE DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN (CHMP) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) LORS DE LA REUNION DE FEVRIER 2017 (POUR INFORMATION).....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (POUR INFORMATION).....</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES .....</b>	<b>5</b>
4.1	Demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM)	5
4.1.1	Nalscuc® 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (naloxone) (Pour avis) .....	5
4.2	Demands d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)	10
4.2.1	Atézolizumab (Pour avis).....	10
4.2.2	Midostaurine (Pour avis).....	14
4.3	Demands de recommandation temporaire d'utilisation (RTU)	14
4.3.1	Uvesterol Vitamine A.D.E.C® (Pour information).....	14

*Le quorum est atteint avec 12 membres présents.*

*Le président ouvre la séance à 13 heures 10.*

## **1 Approbation du compte rendu de la séance de la Commission du 19 janvier 2017 (pour avis)**

Hélène POLLARD s'interroge sur les critères appliqués pour justifier de l'absence de retranscription de certaines interventions dans le compte rendu. Elle avait fait valoir, dans le cadre des débats sur l'Atgam et le Brineura que ces spécialités étaient potentiellement sujettes à des problèmes de fabrication susceptibles d'entraîner des difficultés d'approvisionnement.

Le secrétariat de la commission rappelle que ce document est un compte rendu et non un *verbatim*. Il ne retranscrit donc pas les échanges de manière exhaustive. Toutefois il est possible de le compléter dans ce sens.

Le Président met au vote le projet de compte rendu.

*La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, approuve par 9 voix pour et 3 abstentions<sup>1</sup>, le compte rendu de la séance du 19 janvier 2017, intégrant les modifications demandées en séance.*

## **2 Retour d'information des dossiers examinés par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors de la réunion de février 2017 (pour information)**

Dans le cadre de la réunion de février 2017, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable pour l'octroi de six autorisations de mises sur le marché (AMM), dont trois correspondent à de nouvelles substances :

- le Natpar (hormone parathyroïdienne), une hormone parathyroïdienne ayant vocation à être utilisée dans le traitement de l'hypoparathyroïdie chez des patients ne pouvant pas être contrôlés par un traitement standard ;
- le Lokelma (sodium zirconium cyclosilicate), qui a vocation à être utilisé dans le traitement de l'hyperkaliémie ;
- le Varuby (rolapitant), développé afin de réduire les nausées chez les patients traités par chimiothérapie.

Le CHMP a également débattu de quatre extensions d'indications :

- le Darzalex (daratumumab), anti CD-38 administré en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortezomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple réfractaire : ce médicament a d'abord été développé dans des lignes de traitement tardives, avant d'être étendu, pour des patients réfractaires, en deuxième ligne de traitement ;
- le Mekinist (tramétinib) et le Tafinlar (dabrafénib), deux inhibiteurs de tyrosine kinase, indiqués, en association avec respectivement le dabrafénib et le tramétinib, dans le traitement du mélanome pour les patients présentant une mutation BRAF V 600 : des études ont été conduites en première ligne et en deuxième ligne. Les taux de réponse de l'association des deux TKI atteignaient 60 % ;
- le Truvada (emtricitabine/ténofovir disoproxil), qui serait prescrit dans le cadre du traitement d'adolescents infectés par le HIV-1 et présentant des résistances NRTI ou des toxicités contre-indiquant l'usage de thérapies de première ligne :

## **3 Annonce des conflits d'intérêts (pour information)**

*Concernant les membres de la Commission, aucun conflit d'intérêts de type 2 n'a été retenu ni déclaré en séance pour les dossiers soumis pour avis.*

---

<sup>1</sup> Voix pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUS, Raphaël FAVORY, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER et Albert TRINH-DUC.

Abstentions : Nicolas ALBIN, Isma AZIBI et Jacques JOURDAN.

## 4 Dossiers thématiques

### 4.1 Demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM)

#### 4.1.1 Nalscue® 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (naloxone) (Pour avis)

Nathalie RICHARD indique que la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) porte sur une mise à disposition large de Nalscue® 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (naloxone), antidote destiné aux usagers de drogues.

Elle rappelle le contexte. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la naloxone sont établies depuis plus de quarante ans dans le traitement de la dépression respiratoire et de la dépression du système nerveux central (SNC) induites par un surdosage aux opioïdes.

Elle rappelle que la mise à disposition d'une forme de naloxone prête à l'emploi auprès des usagers de drogues et de tiers est recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui a également inscrit cette substance sur la Liste modèle de médicaments essentiels en 2014.

La Commission des stupéfiants et psychotropes a rendu un avis favorable à sa mise à disposition, sous forme injectable et nasale, en 2009, puis en 2015. Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte de la naloxone a été octroyée au laboratoire en octobre 2015.

L'OMS évalue à 69 000 le nombre de décès par surdosage aux opioïdes survenant chaque année, à l'échelle mondiale.

En France, dans le cadre de l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances), pilotée par l'ANSM depuis 2002, des experts toxicologues analystes volontaires recueillent des données auprès des experts médico-légaux. Ces données comprennent des dosages sanguins et des identifications de substances. Il ressort de cette étude que les substances majoritairement impliquées dans les overdoses sont les opioïdes, méthadone, buprénorphine, et héroïne.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la naloxone est disponible en France sous forme de solution injectable dosée à 0,4 mg, depuis 1977. Depuis juillet 2016, Nalscue® est disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte, selon l'indication suivante :

*« Nalscue est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence. L'utilisation de Nalscue ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale. »*

La naloxone administrée par voie nasale a été exonérée de la liste I des substances vénéneuses, selon une unité de dose et une quantité maximale remise au public correspondant à la spécialité Nalscue®. Si une AMM est octroyée à cette spécialité, elle sera par conséquent en prescription médicale facultative (PMF).

La notice Nalscue® précise explicitement qu'il est important, avant même d'administrer le médicament, de contacter immédiatement et systématiquement les secours. La première dose correspond à 1,8 mg de naloxone anhydre, répartie dans deux pulvérisateurs, sachant qu'un pulvérisateur ne contient qu'une pulvérisation. Après trois à cinq minutes, si l'état du patient ne s'améliore pas, une seconde dose peut alors être administrée. Une boîte de Nalscue® contient 4 pulvérisateurs, soit deux doses. La posologie est identique pour l'adulte et l'enfant.

L'inclusion définie dans le cadre de l'ATU de cohorte concerne uniquement les médecins exerçant :

- en Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), quel que soit leur mode de gestion (hospitalier ou associatif) ;
- en service d'addictologie à l'hôpital,
- en service des urgences,
- dans tout autre service bénéficiant de l'intervention d'une Equipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA) ;
- en unité sanitaire en milieu pénitentiaire ;
- en centre ou structure disposant d'une équipe mobile de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif.

Ces médecins doivent avoir, au préalable, formulé une demande de participation à l'ATU, et avoir suivi une formation.

Dans le cadre de l'ATU, seuls les pharmaciens suivants peuvent dispenser Nalscue® :

- exerçant dans des pharmacies à usage intérieur (PUI), autorisées ou non à rétrocéder disposant d'un service d'addictologie, d'une ELSA ou d'un service des urgences
- exerçant dans les CSAPA disposant d'une PUI ;

- les pharmaciens ou médecins responsables de la dispensation dans les CSAPA ne disposant pas d'une PUI ou dans les centres disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif ;
- les pharmaciens des PUI des unités sanitaires en milieu pénitentiaire.

L'évaluateur de l'ANSM poursuit. Les pharmaciens doivent avoir, au préalable, formulé une demande de participation à l'ATU de cohorte et d'approvisionnement en traitement.

La formation est dispensée aux médecins au moment de leur demande de participation à l'ATU, et aux patients et aux tiers avant la dispensation de Nalscue®. Elle est organisée, assurée et prise en charge par le laboratoire avec des médecins formateurs, ces derniers relayant la formation auprès des structures de leurs régions. Le laboratoire doit également assurer la formation à tout professionnel de santé le demandant directement. Les outils de formation mis à disposition auprès des professionnels de santé, des patients et de leur entourage par le laboratoire ont été validés par l'ANSM et sont disponibles sur son site Internet<sup>2</sup>.

L'ANSM met également à disposition, sur son site Internet, une fiche pratique<sup>3</sup> du médicament présentant les professionnels de santé habilités à prescrire et délivrer le médicament, ainsi que la carte patient, et les différentes étapes de l'administration de Nalscue®.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, au 3 mars 2017, 219 médecins étaient inscrits, 53 médecins actifs avaient été enregistrés, pour un total de 333 patients inclus dans l'ATU. 228 kits ont été dispensés, pour deux kits utilisés à la connaissance de l'Agence, en janvier et février 2017. L'administration du médicament a abouti à une évolution favorable dans les deux cas.

Nathalie RICHARD ajoute qu'une extension de l'ATU de cohorte a été octroyée récemment, à la suite d'une épidémie d'overdoses liées à des dérivés de fentanyl. Les autorités sanitaires ont en effet jugé nécessaire de rendre l'antidote plus accessible aux patients.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le laboratoire a déposé une demande d'AMM, sur la base des données qu'il avait déjà fournies dans le cadre de l'ATU, à savoir une revue de la littérature et deux études de bioéquivalence. La littérature fournie est considérée comme suffisante pour démontrer l'usage médical bien établi.

S'agissant des risques, elle rappelle que la naloxone reste sans effet pharmacologique identifié sur un patient n'ayant pas été exposé au préalable à un opioïde. Les effets rapportés après utilisation du médicament sous forme injectable sont, l'hypotension, l'hypertension, l'arythmie cardiaque, ou l'œdème pulmonaire. Les études de bioéquivalence font également apparaître, avec l'utilisation du médicament sous forme nasale, des dysgueusies et des céphalées. Le syndrome de sevrage est également attendu dans le cadre de ce traitement.

Parmi les points d'attention, figure également le délai d'action de la naloxone intranasale comparé à celui de l'injection de 0,4 mg en intramusculaire. Les études de bioéquivalence ont en effet révélé que l'administration d'une dose en intranasal ne permet d'obtenir une équivalence des concentrations plasmatiques qu'après dix minutes. Lorsque deux doses sont administrées, ce délai est réduit à sept minutes. Ce retard a été jugé non bloquant, dans la mesure où Nalscue® est prêt à l'emploi, adapté à un traitement immédiat dispensé au moment de l'overdose, et permet l'attente des secours.

Le médicament contient en outre un conservateur, l'alcool benzylique, excipient à effet notoire dont la présence n'est pas utile *a priori* pour un médicament à usage unique. Ce point a cependant été jugé non bloquant, dans la mesure où le site de fabrication présente un certificat conforme aux bonnes pratiques de fabrication. Le risque lié à l'alcool benzylique, de type anaphylactoïde, existe chez les nourrissons et les enfants de moins de trois ans. Toutefois, cette dernière mise en garde est en cours de révision car jugée trop restrictive.

L'utilisation de Nalscue® chez le nouveau-né (28 jours) constitue un autre point d'attention car le syndrome de sevrage aux opiacés peut s'avérer mortel chez le nouveau-né et le prématuré. Le mode d'administration du médicament ne permet pas, par ailleurs, d'adapter la dose en fonction du poids du nouveau-né, et le pulvérisateur présente un embout nasal trop gros pour un nourrisson. Il est donc proposé de contre-indiquer l'utilisation de Nalscue® chez le prématuré et le nouveau-né.

Enfin, s'agissant de l'utilisation de Nalscue® chez l'enfant de moins de trois ans, elle rappelle que la naloxone injectable est actuellement indiquée à partir de trois ans. La France étant confrontée, notamment dans le cadre de l'utilisation de la méthadone, à des intoxications parfois mortelles chez l'enfant, il est proposé de recommander l'utilisation de Nalscue® chez l'enfant à partir d'un mois.

La Commission est donc appelée à se prononcer sur la mise à disposition, au travers d'une AMM, de Nalscue®, dans l'indication proposée. En cas de réponse positive, elle est également invitée à formuler des recommandations sur les modalités d'accompagnement de cette mise à disposition auprès des professionnels de santé et des patients.

<sup>2</sup> [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2b98cf8dc3a0f7c4f815c1dd8c5f56a1.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2b98cf8dc3a0f7c4f815c1dd8c5f56a1.pdf)

<sup>3</sup> [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ee910b7473cc1d58c4dba8964b776c6d.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ee910b7473cc1d58c4dba8964b776c6d.pdf)

Nicolas AUTHIER ajoute que l'enjeu de cette décision consiste à permettre un accès plus rapide à une substance, afin de raccourcir le délai de prise en charge des overdoses, et donc de limiter la mortalité liée à ces dernières. Cette demande d'AMM renvoie également à un objectif de prévention primaire des overdoses. Des études ont en effet montré que la mise à disposition d'un tel antidote auprès des usagers de drogues permet de modifier les pratiques de consommation et de diminuer les risques et dommages associés, sans augmenter la consommation d'opioïdes illicites ou détournés.

Afin d'atteindre ces buts, deux types d'accompagnements peuvent cohabiter. Un accès large auprès des pharmaciens de ville et des médecins prescripteurs donnera lieu, comme pour tout autre médicament, à l'accompagnement de conseils inhérents à l'acte médical ou pharmaceutique. Les problématiques de formation évoquées précédemment concernent davantage les structures spécialisées en addictologie (CSAPA, services hospitaliers, Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD)) qui sont, à travers le suivi des patients et des usagers, engagées dans l'objectif de prévention primaire des overdoses. Ces structures pourront adopter une approche plus globale et mener des actions d'éducation thérapeutique.

Nathalie TELLIER demande dans quel contexte Nalscue® pourrait être administré à un enfant.

Nathalie RICHARD donne l'exemple de la méthadone, utilisée comme médicament de substitution aux opiacés, qui peut-être prescrite à des usagers de drogues dont les enfants l'ingèrent accidentellement. Les actions de sensibilisation et de formation menées à l'intention des usagers de drogues au cours des dernières années ont permis de limiter ces accidents, mais des intoxications accidentelles, susceptibles d'induire des décès chez les enfants, surviennent toujours.

Hélène POLLARD souhaite savoir pourquoi le fabricant de Nalscue® ne s'est pas efforcé d'utiliser un autre mode de conservation que l'alcool benzylique, qui ne présenterait pas les mêmes effets néfastes.

L'évaluateur de l'ANSM répond que cette interrogation fait partie de la liste de questions qui seront posées au fabricant. Elle précise cependant que ce motif ne peut pas, à lui seul, justifier une opposition à l'AMM.

Nathalie RICHARD ajoute qu'une seule administration d'alcool benzylique ne pose pas de problème de toxicité majeur, sauf pour les nouveau-nés.

Driss BERDAI remarque qu'aux Etats-Unis, une spécialité proposant une dose 4 mg de naloxone en intranasale est disponible. Il s'interroge donc sur les critères du choix de dose effectué pour le Nalscue®, qui apparaît relativement faible par rapport à la dose actuellement proposée en intramusculaire.

L'évaluateur de l'ANSM répond que la concentration sanguine s'avère, en réalité, plus forte dans le cadre de l'administration par voie nasale par rapport à la voie intra musculaire (IM), la seule différence concernant la vitesse d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales. La forme proposée aux Etats-Unis représente quant à elle le double de la dose délivrée par Nalscue®. Les experts urgentistes français consultés lors de la demande d'ATU avaient indiqué privilégier une administration par doses progressives par voie IM, afin de ne pas exposer le patient à un syndrome de sevrage violent.

Driss BERDAI relève néanmoins que, dans les cas d'overdoses les plus graves, en cas de détresse respiratoire majeure, les premières minutes s'avèrent essentielles. Il souligne également que les intervalles de confiance affichés, s'agissant de la voie nasale, sont particulièrement importants.

Marc BARDOU demande si, dans le cas où une première dose aurait été utilisée par un usager dans le cadre d'une première overdose, le fait de conserver la moitié restante de la boîte de Nalscue® s'avérerait suffisant en cas de deuxième overdose.

L'évaluateur de l'ANSM répond que, dans le cadre de l'ATU, le consommateur de drogue ayant utilisé une dose de Nalscue® était invité à se rapprocher du CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) pour obtenir une nouvelle boîte. Cette question se posera effectivement dans le cadre de l'AMM.

Marie-Alix ALIX s'enquiert du futur prix de vente du médicament, dont elle suppose qu'il ne sera pas pris en charge par la Sécurité sociale.

L'évaluateur de l'ANSM n'est pas en mesure de se prononcer sur ce point, qui ne sera pas arbitré par l'ANSM. Elle suppose que le laboratoire déposera un dossier de demande de remboursement auprès de la Haute autorité de santé (HAS).

Marie-Alix ALIX insiste sur l'importance de cette question. En fonction du prix qui sera appliqué, les utilisateurs n'achèteront pas nécessairement une nouvelle boîte de Nalscue® s'ils disposent toujours d'une dose.

Nicolas AUTHIER pense en effet que la diffusion large de cet antidote, condition indispensable pour tendre vers une diminution significative des overdoses, sera conditionnée par son remboursement.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si les pharmaciens qui distribueraient ce médicament seraient prêts à assurer le module de formation auprès des utilisateurs, pour garantir le bon usage du produit, mais également communiquer l'information nécessaire pour la diminution de la prise de risque.

Marie-Alix ALIX le lui confirme, à condition de disposer d'un mode opératoire très synthétique, leur rappelant les éléments importants à communiquer. Elle estime par exemple que la nécessité de ne pas tester le pulvérisateur avant d'administrer le produit devrait apparaître de façon beaucoup plus visible sur l'emballage. Ce médicament n'ayant pas vocation à être délivré fréquemment, il lui semble possible de consacrer quelques minutes au patient pour lui présenter le protocole d'utilisation. Cette information devra cependant pouvoir être délivrée de manière simple et concise, afin que les utilisateurs puissent aisément relayer l'information à leur entourage.

Nicolas AUTHIER rappelle que l'addiction aux opioïdes est une maladie qui ne doit pas être considérée différemment de toute autre maladie dont le traitement nécessiterait des conseils pharmacologiques particuliers. Le médicament étant relativement simple à utiliser, le risque principal qui lui est associé consisterait à déclencher un syndrome de sevrage. Il estime donc que la dispensation de Nalscue® en pharmacie de ville ne devrait pas nécessiter une formation spécifique des équipes officinales. La délivrance de naloxone ne doit pas s'avérer plus compliquée que celle des médicaments de substitution aux opioïdes pour lesquels les pharmaciens ne disposent pas d'une formation spécifique.

Marc BARDOU remarque toutefois que ce médicament présentera la particularité de ne pas être administré par l'utilisateur. En outre, l'emballage, tel qu'il est conçu actuellement, ne permet pas d'utiliser le médicament sans aucune formation. Sa bonne utilisation suppose donc que l'utilisateur forme son entourage.

Nathalie RICHARD précise d'ailleurs que l'expérience des pays étrangers tend à montrer que, davantage que l'entourage, ce sont les autres usagers de drogues qui sont le plus susceptibles d'administrer le médicament, et doivent donc être formés en conséquence.

Albert TRINH-DUC n'est pas certain que la consommation d'opioïdes en France obéisse aux mêmes modes sociologiques qu'aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni.

Nicolas AUTHIER confirme qu'il existe des pratiques de consommations de groupes, de couples, ou encore festives. Ces dernières constituent souvent des périodes de multiconsomption, qui démultiplient les risques d'overdoses, car elles amènent le consommateur à sortir de sa consommation habituelle. Dans ces situations, il paraît capital de disposer de ces substances, car les autres usagers de drogues, qui sont aussi directement concernés par la problématique, sont susceptibles de s'emparer du sujet. Au sein des CAARUD, par exemple, des « usagers-relais » jouent ainsi un rôle dans l'essaimage du matériel de réduction des risques d'overdoses, au sein des communautés, des festivals, et des différents lieux de consommation. Il reconnaît cependant que les consommations isolées existent également.

Marc BARDOU constate que, depuis la mise en place de l'ATU de cohorte, en juillet 2016, seuls deux kits de Nalscue® ont été utilisés. Il souhaiterait savoir si ce chiffre est lié à un faible nombre d'overdoses ou à un éventuel problème d'utilisation.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les conditions d'accès aux kits sont restées assez limitées jusqu'à l'épidémie d'overdoses survenue en décembre 2016. L'élargissement de la mise à disposition subséquent a permis d'augmenter le nombre de kits distribués.

Serge ANE s'enquiert de la stabilité de la molécule dans le temps et dans l'environnement.

Isma AZIBI indique que le médicament doit être conservé à température ambiante, pendant trente mois au maximum.

Driss BERDAI souhaite s'assurer que la mise à disposition de ce produit n'est pas susceptible d'inciter certains usagers à tester des doses plus importantes.

Nicolas AUTHIER répond que cette question faisait partie des critères d'évaluation de la naloxone lors de sa première mise à disposition, notamment dans les pays anglo-saxons. Il s'avère en réalité que la mise à disposition du produit ne conduit pas les patients à consommer davantage. Elle les sensibilise, au contraire, davantage au risque d'overdoses, et peut ainsi mener à des consommations à moindre risque de surdosage.

Nathalie RICHARD ajoute que ce constat a été objectivé par des études, qui ont montré, parmi les patients formés disposant de la naloxone, une diminution des doses et de la fréquence des injections.

Un suivi de cet effet sera assuré, une fois le produit autorisé, par le réseau d'addictovigilance. L'étude OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), notamment, réalise annuellement, dans les CSAPA, une enquête annuelle, pourra effectivement intégrer un questionnement spécifique sur la naloxone.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'indication de l'ATU, dont elle a donné lecture précédemment, serait modifiée pour ne concerner les enfants qu'« à partir d'un mois » et en remplaçant le terme « *connu et suspecté* » par « *caractérisé ou suspecté* ».

Marc BARDOU s'interroge sur l'intérêt du changement de terme puisque le médicament aura vocation à être administré avant qu'un médecin affirme le diagnostic.

Nicolas AUTHIER ne s'oppose pas à la suppression de la mention « *connu et suspecté* » de l'indication.

Jacques JOURDAN s'inquiète de l'usage de Nalscue® et de la formation à son utilisation en milieu pénitentiaire. Il souligne la nécessité d'assurer la formation des toxicomanes et du personnel soignant, mais également de l'environnement direct des personnes privées de liberté, et notamment du personnel pénitentiaire.

Nathalie RICHARD confirme que, dans les pays anglo-saxons, certains intervenants arrivant en premier sur les lieux des overdoses, ou travaillant en milieu pénitentiaire, disposent de ce type de médicament et sont formés à intervenir. Cette formation est donc effectivement essentielle, y compris pour les services répressifs, qui sont d'ailleurs valorisés par cette possibilité d'intervenir.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que, dans le cadre de l'ATU, la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca) a été informée de la mise à disposition de Nalscue®, et appelée à relayer l'information auprès des forces de l'ordre.

Albert TRINH-DUC demande si l'on connaît la raison pour laquelle chaque CSAPA n'a pas, depuis le début de l'ATU de cohorte, commandé un kit de Nalscue®.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la réglementation d'une ATU de cohorte prévoit que la dispensation n'est possible que par une PUI autorisée à rétrocéder. Une dérogation à cette réglementation a donc été nécessaire pour permettre aux CSAPA de délivrer Nalscue®. Dans un premier temps, seuls les CSAPA disposant d'une PUI (ceux hospitaliers) ont pu commander le produit. La mise à disposition aux CSAPA associatifs n'a été octroyée qu'après l'épidémie d'overdoses de décembre 2016.

Albert TRINH-DUC évoque la possibilité qu'une plaquette explicative sur Nalscue® soit distribuée lorsqu'un pharmacien délivre un Steribox®, afin de permettre un accès du produit le plus large possible.

L'évaluateur de l'ANSM se dit disposée à retenir cette proposition, sous réserve de sa compatibilité avec la réglementation sur la publicité.

Nicolas AUTHIER suggère d'élargir cette idée à tous les patients affichant un diagnostic de pharmacodépendance aux opioïdes, et bénéficiant d'une dispensation d'un médicament de substitution aux opioïdes en pharmacie de ville.

Marie-Alix ALIX s'enquiert de la possibilité d'assurer un affichage dans les salles d'attente ou les pharmacies.

L'évaluateur de l'ANSM relève que l'affichage en salle d'attente revêt un fort caractère promotionnel. Cette forme de communication n'est pas autorisée. Pour l'être, il faudrait l'adapter, pour englober potentiellement la naloxone de manière générale, sans mentionner de nom de marque.

Hélène POLLARD estime que la fiche pratique disponible dans le cadre de l'ATUc ne présente pas le mode opératoire du médicament de manière suffisamment claire.

Nathalie RICHARD assure que cette fiche pourra être rendue plus lisible.

Albert TRINH-DUC demande si ces documents seront relus par les usagers.

Nathalie RICHARD répond que dans le cadre de l'ATU certaines associations d'usagers avaient relu les documents. Cette possibilité sera ouverte dès que l'Agence aura reçu tous les documents de la Firme.

Marc BARDOU s'interroge sur la façon dont la boîte de Nalscue® est stockée par les utilisateurs. La taille de l'emballage ne permet en effet pas à ces derniers de l'emporter avec eux, mais pourrait les inciter à ne se déplacer qu'avec une dose ou une demi-dose. Cette remarque pose à nouveau la question de la posologie retenue et des informations d'utilisation figurant sur ces doses. Il estime donc qu'il conviendrait d'assurer un suivi sur ce sujet, et éventuellement d'opter pour un conditionnement différent.

Michel BLOUR souhaite savoir si les pompiers, qui sont souvent les primo-intervenants en cas d'overdose, disposent du médicament.

Raphaël FAVORY répond que seuls les médecins-pompiers peuvent utiliser la naloxone, par voie injectable. Les premiers secours, à l'heure actuelle, n'en disposent pas.

Nathalie RICHARD estime que, l'objectif consistant à permettre au maximum de personnes d'intervenir sur les overdoses, il paraît envisageable d'étendre la diffusion du kit aux premiers secours.

Albert TRINH-DUC signale que les pompiers se structurent actuellement pour former des infirmiers-pompiers, au sein de Services de Santé et de Secours Médical (SSSM), qui correspondraient à des structures intermédiaires, dans lesquelles des infirmiers interviendraient en soutien des équipes de pompiers classiques, qui sont elles-mêmes beaucoup plus déployées que les SMUR. Ces équipes disposent de médicaments et appliquent de façon efficace les protocoles définis.

Albert TRINH-DUC souligne en outre la nécessité d'assurer une information ciblée aux centres 15, afin que ces derniers aient le réflexe, lors d'une suspicion de surdosage aux opioïdes, de demander à l'aidant s'il dispose d'un kit de Nalscue® à proximité.

*Départ de la salle des intervenants de l'ANSM et du Président de la Commission des stupéfiants et psychotropes Nicolas Authier.*

Marc BARDOU rappelle les termes de l'indication : « *Nalscue est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence. L'utilisation de Nalscue ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.* »

Albert TRINH-DUC n'est pas favorable à la suppression du terme « *suspectés* » car l'aidant n'a pas de certitude quant au diagnostic (surdosage aux opioïdes). En outre, il n'y a pas de risque à l'administrer en cas de non consommation d'opioïdes.

Michel BLOUR souhaite que les membres de la Commission puissent accéder à l'annexe 3 lors de la prochaine séance.

Marc BARDOU rappelle l'ajout des termes « *enfants âgés de plus d'un mois* » dans l'indication.

Le Président met au vote le projet d'avis.

*La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité<sup>4</sup> en faveur de l'autorisation de mise sur le marché de Nalscue 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (chlorhydrate de naloxone anhydre) dans le traitement d'urgence des adultes et enfants âgés de plus d'un mois des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence. L'utilisation de Nalscue ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.*

Le Président indique que l'Agence fera la synthèse des recommandations de la Commission sur les modalités d'accompagnement de cette mise à disposition auprès des professionnels de santé et des patients. Il insiste sur le suivi de la dose.

## **4.2 Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)**

### **4.2.1 Atézolizumab (Pour avis)**

Vincent GAZIN rappelle que l'atézolizumab a déjà fait l'objet d'une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte de première et deuxième lignes, pour laquelle la Commission avait rendu un avis défavorable. La demande de ce jour porte donc sur une ATUc en troisième ligne et plus.

<sup>4</sup> Voix pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER et Albert TRINH-DUC

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que l'atézolizumab est un anticorps anti PD-L1, qui permet la réactivation de la réponse immunitaire antitumorale.

L'indication revendiquée par le laboratoire titulaire est la suivante : « *L'atézolizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins deux lignes de traitement* ».

La population concernée s'élèverait à 1 000 patients par an en France. Cette molécule dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis, dans le traitement du carcinome urothélial en deuxième ligne. Une AMM similaire est en cours d'instruction par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

En France, cette molécule est actuellement disponible grâce à une ATU nominative. 336 ATU nominatives avaient ainsi été attribuées entre la fin du mois de septembre 2016 et le 23 février 2017.

Il rappelle que l'octroi d'une ATUc en première et deuxième lignes a fait l'objet d'un avis négatif du Groupe de travail des médicaments utilisés en oncologie et hématologie (GTOH) de l'ANSM et de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques. Il précise qu'aucun essai n'est ouvert aux inclusions en troisième ligne et plus.

L'ANSM avait reçu, au 23 février, 376 demandes d'initiation. Le nombre de demandes affiche une tendance à la hausse. L'indication revendiquée dans le cadre de l'ATUc représente 54 % des demandes d'ATU nominatives reçues actuellement.

Le traitement actuel du carcinome urothélial repose principalement, en première ligne, sur des sels de platines associés à du Gemzar®, et en deuxième ligne, sur la vinflunine (Javlor®). Cette dernière constitue la seule molécule ayant obtenu une AMM européenne et pose des difficultés en termes de disponibilité dans les hôpitaux. Il n'existe aucune recommandation en troisième ligne et plus dans cette pathologie.

Les deux études cliniques « supportives » de la demande d'ATUc et de la demande d'AMM en cours correspondent à une étude de phase II et à une étude de phase I multicentrique.

L'étude principale est l'étude de phase II, IMvigor 210. Il s'agit d'une étude multicentrique internationale couvrant 438 patients atteints d'un carcinome urothélial avancé ou métastatique. La cohorte supportrice de cette étude correspond à la cohorte n° 2, qui inclut 310 patients ayant progressé après une première chimiothérapie composée de sels de platine. Quarante-trois pourcent de ces patients avaient reçu au moins deux lignes de chimiothérapie antérieure et correspondent donc à la demande d'ATUc.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse objective en fonction du nombre de lignes de traitement antérieures. Ce taux s'élève en moyenne, pour les troisième, quatrième et cinquième lignes, à environ 15 %, ce qui constitue un résultat conforme à celui obtenu pour la majorité des patients de cette cohorte. Des réponses complètes, qui semblent indépendantes du nombre de traitements antérieurement reçus, ont même été observées.

La durée de réponse médiane, qui fait partie des critères d'évaluation secondaires, n'avait pas été atteinte pour la majorité des patients, après 21 mois de suivi. La survie globale au-delà de la troisième ligne est quant à elle comprise entre six et sept mois, ce qui constitue un résultat équivalent à la survie globale de tous les patients de cohorte, indépendamment du nombre de lignes de traitement reçues antérieurement. Il souligne par ailleurs que la proportion d'effets indésirables paraît également indépendante du nombre de lignes de traitement reçues auparavant. La majorité des effets indésirables liés au traitement appartient aux grades 1 et 2 : fatigue, nausées, prurits et baisses de l'appétit. Moins de 20 % d'effets indésirables de grades supérieurs ou égal à 3 ayant été observés. 3,2 % des patients de la cohorte 2 ont dû interrompre le traitement en raison d'une toxicité. Cent quarante et un des 310 patients sont décédés, mais aucun de ces décès n'a été lié à la prise du traitement.

En l'absence d'alternatives thérapeutiques pour les troisièmes lignes et plus, le GTOH a rendu un avis favorable.

Marc BARDOU demande s'il est raisonnable d'affirmer qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique au-delà de la deuxième ligne. Lors de la présentation de l'ATUc en janvier dernier, les discussions avaient porté sur la question du remboursement de la vinflunine et de son manque d'accessibilité dans certains hôpitaux. La présentation à la Commission ne permet pas de répondre à cette problématique.

Il souhaite donc savoir quels traitements sont prescrits, actuellement, aux patients ayant déjà reçu de la vinflunine ou, pour les patients n'ayant pas eu accès à cette molécule, après la première ligne de traitement.

Nicolas ALBIN précise que le Javlor® (vinflunine) n'est actuellement pas disponible en raison d'une étude de phase III négative. Le fait de l'utiliser comme comparateur en deuxième ligne ne présente donc pas nécessairement une grande pertinence. Le Javlor® ne figure ainsi pas sur la liste en sus, ce qui ne permet pas son utilisation par les centres de traitement.

Plus généralement, le cancer urothélial se caractérise par un faible nombre de médicaments disponibles. Ainsi, au-delà de la deuxième ligne, les médecins se voient contraints de procéder au cas par cas, et tendent à privilégier les essais thérapeutiques faisant appel à une immunothérapie, plutôt que d'opter pour une ligne de traitement supplémentaire présentant un niveau de preuve faible.

Albert TRINH-DUC craint que l'essai de phase III contrôlé qui devrait être mené pour l'atézolizumab soit considéré comme négatif, comme ce fut le cas pour Javlor®.

Nicolas ALBIN confirme que, lorsque la question du remboursement se posera dans le futur, le fait de ne disposer que de données de phase II non comparatives et d'aucune donnée de survie impactera le jugement qui sera porté sur le médicament. Il n'est cependant pas certain que ce débat à venir doive influencer la Commission, dont le rôle consiste à répondre à une absence identifiée d'alternatives thérapeutiques.

Albert TRINH-DUC souhaite s'assurer que les patients atteignant la troisième ligne de traitement affichent réellement un bon état général de santé.

Nicolas ALBIN répond que les immunothérapies de type anti PD-1 sont en général prescrites dans les cancers du poumon et dans les mélanomes qu'aux patients en ECOG 0 ou 1 (échelle de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group, permettant d'évaluer l'état général d'un patient). Il est possible de trouver des patients affichant, au-delà de la deuxième ligne de traitement, un bon état général.

Albert TRINH-DUC suggère d'ajouter cette exigence dans le libellé de l'indication.

Vincent GAZIN précise que, dans le cadre des ATU nominatives reçues actuellement, les patients se trouvent généralement en ECOG 0 ou 1, ceux en ECOG 2 ou 3 faisant l'objet de discussions au cas par cas. Cette mention pourrait donc effectivement être ajoutée dans l'indication de l'ATUc.

Marc BARDOU indique que l'essai clinique fait apparaître, en matière de survie globale, un niveau de réponse constant, quel que soit le nombre de lignes de traitement reçues par les patients. Il demande si cette situation est davantage liée à l'état général du patient au début du traitement, ou à l'efficacité réelle du médicament.

Vincent GAZIN confirme que le bon état général des patients ayant bénéficié du traitement, même au-delà de la deuxième ligne de traitement, pourrait constituer un facteur d'explication. Il ne dispose pas d'informations supplémentaires sur ce point.

Marc BARDOU en déduit que la nécessité de réserver le traitement à des patients en ECOG 0 ou 1 mériterait d'être précisée dans l'ATUc.

Vincent GAZIN souligne toutefois qu'un tel ajout reviendrait à exclure des patients de la prescription d'atézolizumab. Pour les ATU nominatives, il est possible d'autoriser, au cas par cas et après échange avec le médecin, l'administration du traitement à des patients en ECOG 2 ou 3.

Marc BARDOU craint cependant qu'en l'absence de restriction de l'ATUc, cet échange avec le médecin soit supprimé, et que le traitement soit massivement prescrit.

Vincent GAZIN entend cet argument, mais rappelle que l'ATU de cohorte a justement vocation à maximiser le nombre de personnes incluses dans le traitement. Il précise que, dans le cadre de la discussion avec le médecin, l'ANSM rappelle le profil de sécurité de l'atézolizumab et ses effets indésirables. Si le médecin estime que le patient peut supporter le traitement, ce dernier est octroyé, l'unique alternative étant une chimiothérapie réputée plus toxique.

Albert TRINH-DUC remarque qu'une proportion non négligeable de patients présente des effets indésirables de grades 3 et 4.

Vincent GAZIN répond que ce profil de sécurité est principalement comparé à celui de la chimiothérapie, ce qui explique sa perception relativement positive.

Nicolas ALBIN souhaite savoir si l'AMM américaine, et celle en cours d'évaluation à l'EMA mentionnent des restrictions en matière de niveau d'ECOG.

L'évaluateur de l'ANSM répond que l'AMM américaine ne le précise pas et il ne le pense pas non plus pour celle en cours d'évaluation à l'EMA.

Marc BARDOU souhaite savoir si les taux de réponse et les taux de survie globale en fonction de l'ECOG sont connus.

Vincent GAZIN ne dispose pas de cette information.

Michel BOUR estime que les effets indésirables les plus problématiques, dans ce type de produits, sont les effets auto-immuns, qui doivent être examinés de façon très précise.

Marie-Alix ALIX remarque que les mises en garde et précautions d'emploi mentionnent le fait que l'atézolizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Elle recommande de prescrire, au titre du test de grossesse, un dosage de Beta hCG plutôt qu'un test urinaire.

*Vincent Gazin et les évaluateurs de l'ANSM quittent la salle.*

Marc BARDOU souhaite s'assurer que la réponse offerte par l'atézolizumab s'avère réellement pertinente pour les patients.

Nicolas ALBIN admet que l'amplitude d'effet ressortant de l'essai ne semble pas extrêmement importante. Ce constat doit cependant être confronté à l'absence d'alternatives au-delà de la deuxième ligne.

Marc BARDOU demande également si, au-delà de la réponse moyenne, certains patients répondent de manière très prolongée au traitement.

Nicolas ALBIN explique que, dans le cadre de la sélection des patients pour les immunothérapies, la segmentation PD1 reste, sur le plan réglementaire, assez floue (moins de 1 % pour les associations d'immunothérapie dans le mélanome, plus de 50 % dans le cancer du poumon). S'agissant des durées de réponse, il confirme qu'elles semblent prolongées pour les immunothérapies.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur le nombre d'essais cliniques qui pourraient être impactés par une ATUc de l'atézolizumab en troisième ligne.

Nicolas ALBIN répond que les essais cliniques restent peu nombreux, et relativement difficiles d'accès. Le fait d'accorder une ATU de cohorte permettrait, en réalité, d'éviter les inégalités territoriales qui peuvent exister entre les patients, et qui sont liées au niveau de connaissance variable des thérapeutes sur les essais thérapeutiques et à leur accès.

Marc BARDOU souhaiterait connaître les essais cliniques en cours sur le carcinome urothélial. Ce facteur constituerait en effet un élément d'appréciation de l'utilité de l'ATUc, même si, en l'occurrence, le nombre élevé d'ATU nominatives laisse penser que l'accès aux essais cliniques reste relativement limité.

Il rappelle que l'avis sollicité de la Commission porte sur l'indication suivante : « *L'atézolizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins deux lignes de traitement* ».

Il propose de restreindre l'ATUc aux patients présentant un ECOG 0 ou 1.

Jacques JOURDAN pense que cet ajout introduirait un biais de recrutement qui ne lui semble pas relever du ressort de la Commission.

Marc BARDOU souligne que cette mention permettrait de restreindre le périmètre de l'ATU aux patients pour lesquels des données sont disponibles. Cette précision n'exclurait en outre pas les autres patients, dans la mesure où les ATU nominatives permettront toujours l'accès de la molécule à des personnes dont l'état général est dégradé.

Le Président met au vote les projets d'avis.

*La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, s'est exprimée, par 9 voix pour, 1 voix contre et 2 abstentions<sup>5</sup>, pour l'ajout du score ECOG 0 ou 1 des patients dans l'indication de l'ATU de cohorte d'atézolizumab.*

*La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, s'est exprimée, à l'unanimité<sup>6</sup>, pour la mise à disposition d'atézolizumab dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins deux lignes de traitement, et ayant un score ECOG de 0 ou 1.*

*Départ de la séance de Nathalie TELLIER*

---

<sup>5</sup> Voix pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Raphaël FAVORY, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER et Albert TRINH-DUC

Voix contre : Jacques JOURDAN

Abstentions : Isma AZIBI et Michel BIOUS

<sup>6</sup> Voix pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUS, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER et Albert TRINH-DUC

#### **4.2.2 Midostaurine (Pour avis)**

*Les données relatives à ce dossier comportent un caractère confidentiel et ne peuvent ainsi être publiées.*

### **4.3 Demandes de recommandation temporaire d'utilisation (RTU)**

#### **4.3.1 Uvesterol Vitamine A.D.E.C® (Pour information)**

Caroline SEMAILLE rappelle que la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) d'Uvesterol vitamine A.D.E.C® est intervenue après le décès d'un nouveau-né survenu le 21 décembre 2016 à son domicile après l'administration d'une dose d'Uvesterol. La suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'Uvesterol D® et la modification des conditions de prescription et délivrance (CPD) d'Uvesterol vitamine A.D.E.C® pour la réserver à l'hôpital ont ainsi été prononcées le 6 janvier 2017.

Durant cette période, l'ANSM a obtenu des informations sur ce cas, échangé avec les sociétés savantes, étudié les alternatives, préparé la communication à l'intention du grand public, organisé une procédure contradictoire avec le laboratoire, échangé avec les Etats membres européens, etc.

Un travail a ensuite été mené, entre le 6 et le 13 janvier, avec les sociétés savantes, sur l'Uvesterol vitamine A.D.E.C®, dont l'administration est destinée aux prématurés et à des populations spécifiques. L'ANSM a été saisie le 13 janvier par les associations de patients. Elle a rédigé un protocole qui a été soumis au laboratoire. La RTU a été signée le 27 janvier et est rentrée en vigueur le 3 février.

L'accès à Uvesterol vitamine A.D.E.C® avait été maintenu, à l'hôpital, pour tous les nouveau-nés prématurés, mais cette molécule n'était plus proposée en ambulatoire.

La RTU a été décidée en raison de l'absence d'alternatives à l'Uvesterol vitamine A.D.E.C®. et s'applique aux déficits en vitamines A.D.E.C chez les patients présentant un syndrome de malabsorption. Les populations identifiées en ambulatoire correspondent notamment aux enfants atteints de mucoviscidose, de cholestase chronique, et d'insuffisance intestinale.

Elle couvre un périmètre élargi aux enfants hospitalisés de plus de deux ans, ce qui n'était pas le cas dans l'AMM, mais exclut les patients ambulatoires de moins d'un mois.

Albert TRINH-DUC croyait savoir que le décès du nouveau-né était lié au mode d'administration du produit. La communication semble, en tous les cas, largement axée en ce sens.

Caroline SEMAILLE répond que les causes précises du décès ne sont pas connues. L'ANSM a toujours veillé, dans son discours, à ne pas incriminer la pipette utilisée. D'autres médicaments sont administrés en néo-natalité, avec des dispositifs spécifiques comme les pipettes. Il est par ailleurs recommandé qu'un médicament destiné à des nouveaux nés ou des très jeunes enfants soit administré avec un dispositif spécifique et adapté aux caractéristiques de cette population.

*La prochaine réunion se tiendra le 27 avril 2017.*

*En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 17 heures.*

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

Marc BARDOU