

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N°6

Compte-rendu de la réunion du 7 novembre 2013

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

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

Excusés :

Gwénaëlle ALLAIN-VEYRAC
Isabelle DEBRIX
Christophe DUGUET

Participants de l'ANSM :

Ghislaine BUISSART, Direction de l'évaluation
Yanna CHEVALME, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie
Cécile DELVAL, Direction de l'évaluation
Khdor CHATILLA, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Catherine DEGUINES, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Joseph EMMERICH, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
Sylvain GUEHO, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Adrien INOUBLI, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Liliana KAPETANOVIC-MILOSEVIC, Direction de l'évaluation
Patrick MAISON, Direction de la surveillance
Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation
Florent PERIN-DUREAU, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Nathalie RICHARD, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Cécile ROCHE, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Secrétariat de la Commission :

David MORELLE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA
Magali RODDE

Autres participants :

Cédric LAMIREL, expert externe, PH (Service d'ophtalmologie - Hôpital Bichat – Claude Bernard, AP-HP). Dossier Raxone

Dan MILEA, expert externe, PU-PH (Service d'ophtalmologie – CHU d'Angers). Dossier Raxone

Jean-Noël TALBOT, expert externe, PU-PH (Hôpital Tenon / Université Paris 6), membre du groupe de travail « Médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire ». Conférence téléphonique sur le dossier Xofigo.

Maud DRAPIER, Ubiquis
Lisa BLIN, Société Les films de l'Arche
Marion NAVARRO, Société Les films de l'Arche
Claude POUPARD, Société Les films de l'Arche

Ordre du jour

I.	Approbation du compte-rendu de la commission du 10 octobre 2013	4
II.	Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors de sa réunion d'octobre 2013	4
III.	Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohortes (ATU)	5
	1.Xofigo.....	5
	2.Raxone.....	10
	3.Pitolisant.....	16

I. Approbation du compte-rendu de la commission du 10 octobre 2013

Willy ROZENBAUM invite les membres de la Commission à faire part de leurs éventuels commentaires sur les projets de compte rendu des séances du 19 septembre et du 10 octobre.

Il s'assure que les membres de la Commission ont reçu une nouvelle version du compte rendu de la séance du 19 septembre. Aucun commentaire n'ayant été fait sur ce dernier, il sera publié dès le lendemain sur le site internet.

En ce qui concerne le compte-rendu de la séance du 10 octobre, Martine TEBACHER ALT souhaite faire part de plusieurs demandes de modification dans la partie qui traite du dossier Mylotarg.

Le procès-verbal de la Commission du 10 octobre 2013 est approuvé à l'unanimité, sous réserve des remarques formulées par Mme TEBACHER ALT.

Pour : Nicolas ALBIN, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

II. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors de sa réunion d'octobre 2013

Joseph EMMERICH souligne les importants efforts fournis par l'ANSM pour retrouver une place importante au sein du CHMP, avec notamment la création d'une « cellule CHMP » au sein de l'Agence et l'élection en octobre en tant que Vice-président du CHMP de Pierre Demolis, membre du CHMP depuis 2007 et directeur des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie à l'ANSM.

Par ailleurs, il précise qu'il sera à présent possible de permettre à plusieurs pays de travailler ensemble sur un même dossier, en raison de la possibilité de partager la rémunération associée à un dossier. Ainsi, la France, tout en ayant la responsabilité de coordination d'un dossier, pourra par exemple se charger de sa partie clinique, les parties précliniques et qualité pharmaceutique pouvant être prises en charge par d'autres pays. Cette évolution permettra à la France d'augmenter son volant de dossiers absorbés.

L'Angleterre a déclenché un arbitrage sur la nicardipine (Loxen intraveineux), dans le cadre d'une demande de générique pour une commercialisation dans le pays. L'AMM de la nicardipine a été mieux cernée, notamment pour les hypertensions artérielles malignes, les encéphalopathies hypertensives, pour la dissection aortique en seconde ligne après les bêtabloquants ou en combinaison avec eux, dans les pré-éclampsies sévères lorsqu'un autre agent anti-hypertensif par voie intraveineuse est contre-indiqué et enfin dans le traitement de l'hypertension artérielle post-opératoire en excluant le contrôle tensionnel péri-opératoire.

Des recommandations de diminution de prescription en durée et en dose ont été faites pour le métoprolol, compte tenu de risques de mouvements anormaux et de dyskinésie. Des recommandations de contre-indication ont été faites chez les enfants de moins d'un an et une réservation en seconde ligne pour les enfants de plus d'un an. Il est clairement recommandé de ne pas dépasser une prescription de 5 jours et de ne pas utiliser de posologie en solutions dosées à plus d'1 mg/ml.

Ljiljana MILOSEVIC-KAPETANOVIC présente les dossiers examinés en CHMP d'octobre. Trois nouvelles AMM ont reçu un avis positif du CHMP :

- Opsumit, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire,
- Brintellix, dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte,
- Levetiracetam Hospira, dans le traitement des épilepsies (médicament générique).

Brintellix (vortioxetine), est un antidépresseur d'une nouvelle classe thérapeutique de psychotropes en comprimés (5mg, 10mg et 15mg) ou en solution orale. Le mécanisme d'action est particulier et complexe (activité sérotoninergique et inhibition de transporteurs 5HT sérotonine) et diffère de ceux des molécules actuellement sur le marché. La posologie recommandée pour les épisodes dépressifs majeurs est de 10mg/jour chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, la dose maximale est dosée à 20mg. Une fois que les symptômes dépressifs sont résolus, le traitement est recommandé encore pendant une période de six mois. Le développement clinique de ce produit a été effectué sur 6 700 patients, dont 3 700 traités par vortioxetine dans des études à court terme de moins de trois mois. Au total, 12 études en double aveugle *versus* placebo et 4 études d'extension en ouvert ont été réalisées. L'efficacité du produit est modeste mais statistiquement

significative et démontrée dans 9 études sur 12. Les données à long terme sont limitées mais les événements indésirables sont similaires à ceux déjà connus pour d'autres antidépresseurs accentuant la sérotonine : réactions gastro-intestinales, diminution d'appétit, vertiges, rêves anormaux, prurit généralisé, augmentation des dysfonctionnements sexuels à dose élevée (20 mg). Les données sont limitées chez les sujets âgés de plus de 65 ans. En matière d'effet de classe, on rapporte un risque potentiel des fractures osseuses. Un suicide et neuf tentatives de suicide ont été rapportés. Le plan de gestion des risques de ce produit a été renforcé avec une étude PASS (post authorisation safety study) chez les patients âgés, notamment pour les doses élevées. Une étude d'utilisation du produit a également été demandée au laboratoire chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Michel BOUR se déclare surpris de voir apparaître le suffixe de la DCI qui est identique aux autres IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), alors que le mécanisme semble différent. Ensuite, il considère que le fait d'avoir nécessité 12 études sous-entend que le produit est peu actif. Enfin, il considère scandaleux d'exprimer les suicides et tentatives de suicide avec une incidence en nombre de cas par patient/année étant donné que les suicides surviennent pendant les premiers jours de traitement. Cela ne permet aucune comparaison, c'est ce qui avait été fait pour la duloxétine.

Ljiljana MILOSEVIC-KAPETANOVIC présente les cinq dossiers d'extension d'indications thérapeutiques examinés par le CHMP, dont trois vaccins :

- Cimzia, qui possède une indication d'arthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante, a désormais une nouvelle indication dans l'arthrite psoriasique,
- Eviplera, a vu son libellé complété afin de préciser qu'il concerne les patients atteints du VIH sans mutation connue associée à la résistance au NNRTI,
- Synflorix, est un vaccin déjà autorisé dans les maladies invasives liées au streptocoque pneumoniae et son indication est étendue aux enfants et nourrissons,
- Vepacel, vaccin contre le virus H5N1 déjà commercialisé, son indication est étendue à l'utilisation chez l'enfant à partir de 6 mois,
- Pandemic influenza vaccine Baxter, vaccin H5N1, ne sera quant à lui utilisé qu'en cas de situation pandémique et son utilisation est étendue chez l'enfant à partir de 6 mois.

Ces deux vaccins ont une composition identique.

Enfin, un programme pour un usage compassionnel du sofosbuvir a été défini pour les patients porteurs d'hépatite C chroniques, avant ou après transplantation. La décision prise par le CHMP suit la même stratégie que la France qui a accepté une ATU de cohorte, dans la mesure où l'AMM est en cours et que cet usage compassionnel permet un accès précoce au médicament.

Willy ROZENBAUM regrette que le souhait émis par la Commission de voir ses indications élargies n'ait pas été entendu. Sa proposition était une extension aux patients qui n'étaient pas éligibles à la transplantation.

Joseph EMMERICH confirme que l'Europe n'a pas suivi la proposition de la France consistant à étendre l'indication aux patients qui ne justifiaient pas la transplantation ou la post-transplantation.

III. Dossiers thématiques

Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohortes (ATU)

1. Xofigo

Vincent GAZIN présente le dossier. Jean-Noël TALBOT (Hôpital Tenon / Université Paris 6), membre du groupe de travail « Médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire », participe en tant qu'expert externe par conférence téléphonique.

Vincent GAZIN indique que le Xofigo est un produit radioactif émetteur de rayonnements alpha, sachant que la majorité des produits radioactifs utilisés dans les hôpitaux sont des émetteurs bêta ou gamma. Xofigo est une solution pour injection de dichlorure de radium avec une activité de 1000 kBq/mL. Il s'agit d'un produit de filiation de l'actinium 227 et sa manipulation est soumise à l'habilitation de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN). Actuellement, seuls les centres hospitaliers du Val de Grâce (Paris) et d'Oscar Lambret (Lille) sont habilités à détenir des radiopharmaceutiques émettant le rayonnement alpha.

Vincent GAZIN précise que l'Institut Gustave Roussy, qui a conduit l'essai clinique, bénéficie d'une autorisation de détention uniquement pendant la durée des essais cliniques.

Une AMM a été accordée au Xofigo aux USA le 15 mai 2013 dans l'indication du traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. Bayer a déposé une demande d'AMM le 12 décembre 2012 auprès de l'EMA, pour laquelle le CHMP a donné un avis positif le 19 septembre 2013 pour la même indication. Une notification de l'AMM par la Commission européenne est prévue en novembre 2013 et le produit sera mis à disposition dans le cadre de l'AMM dans plusieurs mois. Le 27 septembre 2013, Bayer a déposé une demande d'ATU de cohorte pour ce produit dans la même indication.

Un seul essai clinique est actuellement en cours en France. Cet essai, dont le centre investigateur est l'Institut Gustave Roussy, implique 10 patients, et le traitement associe Xofigo au docétaxel. De plus, depuis juillet 2013, l'ANSM a reçu 9 demandes d'ATU nominatives de Xofigo, le plus souvent pour le traitement antalgique des localisations secondaires osseuses. L'ANSM a donné un avis défavorable dans 7 cas sur 9 en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques (Quadramet et Métastron).

Jean-Noël TALBOT (par téléphone) présente les données cliniques. Il existe une seule étude pivot ALSYMPCA menée contre placebo randomisée en double aveugle chez des patients atteints d'un cancer de la prostate symptomatique, résistant à la castration avec au moins deux métastases osseuses. Xofigo a été administré en intraveineuse à 6 reprises à 4 semaines d'intervalles. L'étude a montré une survie globale significativement plus longue chez les patients traités par Xofigo associé au traitement standard optimal par rapport aux patients traités par le placebo associé au traitement standard optimal. Il faut noter qu'un surcroît de mortalité non lié au cancer de la prostate a été relevé dans le groupe placebo et qu'à la suite d'une modification du protocole, il n'était pas prévu que les patients soient inclus en deuxième ligne, derrière le docétaxel, ce qui crée une hétérogénéité de recrutement. La courbe de survie montre une amélioration de la survie globale, au moins jusqu'au 30^e mois, pour les patients traités par Xofigo versus placebo.

Le deuxième objectif était de savoir si le Xofigo avait une certaine efficacité sur les critères osseux. Jean-Noël TALBOT rappelle que Xofigo ne cible pas les cellules du cancer de la prostate mais la réaction métabolique des ostéoblastes aux métastases osseuses du cancer de la prostate. Son administration laisse espérer, en réduisant la masse métastatique osseuse, de prolonger la survie globale et de diminuer les douleurs osseuses dues à ces métastases. Les produits radioactifs Quadramet et Métastron n'ont montré une efficacité que sur les douleurs osseuses. L'originalité de Xofigo est de démontrer une efficacité sur la survie globale.

Il existe actuellement trois alternatives non cytotoxiques et non radioactives : l'abiratérone, l'enzalutamide et le sipuleucel-T, validées en 2^e ligne après le docétaxel et en 1^{ère} ligne en ce qui concerne l'abiratérone, mais pas dans un mélange impliquant le docétaxel comme c'est le cas dans l'essai sur Xofigo. En effet, l'étude ALSYMPCA est affaiblie par le fait que la moitié des patients étaient en échec au docétaxel et que l'autre moitié n'en avait jamais reçu.

L'EMA a considéré que ce dossier était recevable compte tenu de l'amélioration de la survie globale et d'un retard des effets secondaires attribuables au squelette, sans démonstration d'un effet antalgique. Les effets secondaires les plus fréquents sont les thrombocytopénies ainsi que les diarrhées, vomissements et nausées, ce produit agressif localement étant aussi excrété par voie biliaire et passant dans le tube digestif.

Il a semblé important au groupe de travail, que l'indication de Xofigo soit respectée durant l'ATU de cohorte, notamment en vérifiant bien que le patient ne présente pas de métastases viscérales. Xofigo n'a en effet pas démontré un effet antalgique supérieur aux autres produits et cible les ostéoblastes autour de la métastase osseuse, donc n'est pas actif sur les métastases viscérales. Il ne convient pas de considérer le Xofigo comme un traitement de dernière ligne pour les patients polymétastatiques avec des métastases viscérales. Enfin, il est important dans le RCP que Xofigo soit demandé par les urologues ou oncologues et que le médecin nucléaire soit en relation avec eux, notamment dans le cadre de l'agrément par l'ASN. La prescription dépend du médecin nucléaire et la demande du clinicien.

Vincent GAZIN conclut la présentation en indiquant que l'avis de la Commission est requis sur la demande d'ATU de cohorte soumise par Bayer pour le produit radiopharmaceutique Xofigo dans l'indication « *traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues* », sous réserve que Bayer se soumette à la réglementation en vigueur concernant la mise à disposition des produits (étiquetage en français).

Nicolas ALBIN souhaite savoir si la demande d'ATU vise à rendre ce produit disponible plus rapidement que ne le permettent les délais administratifs liés à l'obtention de l'AMM européenne. Il s'enquiert de l'apport du Xofigo par rapport au Quadramet et au Métastron et du caractère urgent de sa mise à disposition. Par ailleurs, en pré-docétaxel on peut utiliser le Zitiga, mais son AMM concerne les patients souffrant d'un carcinome de prostate résistant à la castration lorsqu'ils sont peu ou pas symptomatiques. Une niche peut

donc exister pour le Xofigo chez les patients symptomatiques et qui n'ont jamais reçu de docétaxel. Enfin, il suggère d'encadrer davantage l'ATU car il n'est pas certain que le Xofigo soit efficace chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique osseux avec une atteinte ganglionnaire sans atteinte viscérale. L'étude pivot prend en compte uniquement des patients présentant des ganglions de moins de trois centimètres.

Jean-Noël TALBOT précise qu'une étude en cours en France sur le traitement des métastases osseuses s'oriente vers une association entre Xofigo et docétaxel. Des études académiques menées avec le Quadramet et le Métastron associés à l'estramustine ou au docétaxel présentent des moyennes de survie intéressantes. A terme, on semble s'orienter vers une association entre les taxanes et ce type de médicament. On peut regretter qu'aucune comparaison n'ait été faite entre Quadramet ou Métastron et Xofigo. Le promoteur l'a refusé et l'EMA ne l'a pas demandé. Le traitement de la douleur liée aux métastases osseuses symptomatiques n'est pas démontré pour Xofigo alors qu'il semble plus visible pour Quadramet et Métastron. Toutefois, alors que ces deux derniers sont des émetteurs bêta moins et sont administrés en traitement unique renouvelable après un délai de plusieurs mois, Xofigo est un émetteur alpha, et le traitement s'étale sur six cycles à courte distance et dont l'idée est d'éliminer petit à petit la masse métastatique osseuse par des rayonnements alpha peu pénétrants mais très destructeurs.

Il considère que Xofigo doit être privilégié chez les patients encore jeunes, en résistance à la castration et qui ont des métastases symptomatiques sans avoir de douleurs osseuses de premier plan. Il ne peut pas se prononcer sur le fait de faire intervenir le Xofigo en première ligne avant le docétaxel ou l'abiratéron. Le groupe de travail a demandé au laboratoire de réaliser une étude en sous-groupe en distinguant les patients qui avaient déjà reçu le docétaxel de ceux qui étaient en première ligne, mais Bayer ne l'a pas réalisée en arguant que la puissance de l'effectif n'avait pas été calculée pour cela. De nombreuses remarques émises sur les critères de non inclusion dans l'étude pivot ne figurent pas dans l'AMM. Il serait nécessaire de refaire une étude avec des patients présentant une extension ganglionnaire plus importante, sachant qu'elle est parfois difficile à apprécier. Une extension ganglionnaire importante est la porte ouverte à une extension viscérale.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la France a posé la question relative à la taille des ganglions dans l'examen de la demande d'AMM, ainsi que l'absence d'efficacité de preuve supérieure à 75 ans et la mention d'un plus grand nombre de métastases. Le laboratoire a répondu aux rapporteurs que l'analyse des sous-groupes n'était pas significative et qu'il était difficile d'admettre ces critères. La question a ainsi été rejetée.

Cécile DELVAL rappelle que la taille des ganglions faisait partie des critères d'exclusion de l'essai pivot.

Vincent GAZIN précise que l'indication d'AMM exclut les métastases viscérales. Si la Commission considère que l'extension ganglionnaire est un préalable quasi systématique à l'extension viscérale, elle peut être incluse comme critère d'exclusion dans le protocole d'utilisation thérapeutique associé à l'ATU de cohorte.

Nicolas ALBIN considère cela logique, il est favorable à cet ajout.

Pierre-Yves HATRON s'enquiert de la demi-vie du 223Ra.

Jean-Noël TALBOT répond que la demi-vie physique du produit est de 11 jours. L'élimination biologique raccourcit ce délai au niveau du tube digestif, sauf constipation majeure. Ils partent ensuite par les selles, comme c'est le cas pour le Quadramet.

Nicolas ALBIN note la pertinence à associer ce radio-isotope et le Taxotère et soulève la question de la toxicité hématologique. Il a noté que dans l'étude pivot, les patients restaient sans chimiothérapie 6 mois après le début de l'administration du Xofigo. Il serait pertinent de préciser aux prescripteurs qu'un traitement par Xofigo ne peut pas être immédiatement suivi d'une chimiothérapie.

Jean-Noël TALBOT confirme qu'il ne convient pas de donner aux patients traités par docétaxel du Xofigo de façon contemporaine, en dehors de l'essai en cours. La toxicité hématologique des produits radioactifs apparaît plus tardivement et insidieusement mais n'est pas majeure s'agissant d'un rayonnement alpha car il irradie la moelle osseuse mais sur une plus courte distance que le Quadramet et le Métastron.

Willy ROZENBAUM doute que l'ATU puisse spécifier qu'il est interdit d'utiliser le Xofigo avec un autre produit.

Jean-Noël TALBOT précise que l'essai thérapeutique actuellement disponible Alsympca est en monothérapie. Le Président de la Société française de médecine nucléaire a insisté sur le fait que Xofigo était le seul produit radioactif à avoir démontré une efficacité sur la survie en monothérapie.

Dans l'attente des résultats de l'essai thérapeutique en cours, Nicolas ALBIN estime qu'il serait choquant d'utiliser le Xofigo concomitamment avec une chimiothérapie. Il lui semble que l'étude pivot faisait état d'un délai de six mois. Il est nécessaire d'attirer l'attention des prescripteurs sur cela.

Jean-Noël TALBOT demande aux membres de la Commission ce qu'ils pensent d'une association avec l'abiratérone ou l'enzalutamide, peu toxiques pour la moelle.

Nicolas ALBIN estime qu'elles seraient moins dangereuses qu'avec du docétaxel ou du cabazitaxel, mais ne visualise pas les arguments scientifiques qui les permettraient.

Claire GUY s'enquiert du risque pour l'entourage et sur l'environnement du rayonnement alpha émis par le radium-223. Elle s'interroge également sur le fait que le libellé de l'AMM mentionne « *le cancer de la prostate* » plutôt que « *le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate* ».

Jean-Noël TALBOT explique le libellé de l'AMM par le fait qu'il n'existe pas de preuves d'un recul des métastases osseuses ou d'un atténuation de la douleur, mais de moindres effets secondaires osseux sur le long terme. L'amélioration de survie constatée est bien globale et c'est bien sous cet angle que le dossier a été examiné. L'ASN a particulièrement étudié les effets des rayonnements alpha sur l'environnement lors de l'essai thérapeutique. Quelques émetteurs alpha sont présents dans les selles et les urines. Ils sont moins toxiques pour l'environnement que les émetteurs bêta ou gamma, car ils doivent entrer dans une chaîne alimentaire pour irradier un organisme et ne sont pas émis à distance. Enfin, les activités délivrées sont beaucoup plus faibles, par exemple, l'iode 131 est utilisé en oncologie à une activité qui s'élève jusqu'à 5 GBq, alors qu'avec le radium-223 elle est 100 fois moins importante.

Albert TRINH-DUC précise que l'article du *New England Journal of Medicine* fait état de 4 semaines de chimiothérapie dans les critères d'exclusion. Il demande le délai pour qu'un établissement hospitalier obtienne une autorisation de l'ASN.

Jean-Noël TALBOT répond que cela dépend de la conception du service de médecine nucléaire. Actuellement, la plupart des services de thérapie sont conçus pour des traitements par des émetteurs bêta moins. Parmi ceux-ci, certains ont une durée de vie courte et ils émettent des rayonnements gamma qui peuvent irradier à l'extérieur du patient, il s'agit essentiellement de l'iode 131. Ces patients sont gardés dans des chambres agréées par l'ASN et sont libérés lorsqu'ils ne représentent plus une source de rayonnement significative. Quant à Quadramet ou Métastron, dans la mesure où la durée de vie des radiopharmaceutiques émettant des rayonnements est plus longue, il n'est pas envisageable de garder les patients en chambre radioprotégée sur cette durée. S'agissant essentiellement de rayonnements bêta moins, les patients sont externalisés. Pour gérer un émetteur alpha, une autre autorisation spécifique est nécessaire. Les services de médecine nucléaire doivent se doter de ces autorisations et des matériels associés et être inspectés par l'ASN. L'obtention d'autorisation ira probablement plus vite pour les centres ayant participé aux essais thérapeutiques et qui disposent déjà d'un agrément de radiothérapie interne. Le délai habituel est de l'ordre de trois mois.

Maintenant que l'AMM a été obtenue, Albert TRINH-DUC suppose que plusieurs mois seront encore nécessaires pour commercialiser le Xofigo. Il s'interroge alors sur l'intérêt de la demande d'ATU de cohorte.

L'évaluateur de l'ANSM indique que les 7 centres en France qui ont participé à l'essai clinique Alsympca pourraient obtenir leur habilitation pour l'utilisation du produit dans l'ATU de cohorte en un mois. Pour les autres centres, l'ASN évalue à 3 à 6 mois le temps pour obtenir une habilitation.

Vincent GAZIN précise que les patients actuellement sous ATU nominative peuvent être traités dans deux centres en France.

Albert TRINH-DUC s'étonne que l'ANSM accepte que le laboratoire ne refasse pas les analyses en sous-groupes des patients préalablement traités ou non par docetaxel. Bien souvent, pour l'efficacité les laboratoires s'appuient sur des tendances plutôt que sur des résultats statistiquement significatifs. Dans ce cas, ces précisions seraient nécessaires pour conforter les positions.

Willy ROZENBAUM estime que les chiffres ne le permettent pas. Il rappelle que le sujet n'est pas de discuter l'AMM, qui a déjà été accordée.

Jean-Noël TALBOT confirme que le groupe de travail avait soulevé ce problème parmi d'autres car plusieurs critères différencient les répondeurs des non répondeurs. Il suppose que les analyses en sous-groupes ont été réalisées mais que leur « p » n'était pas satisfaisant.

Vincent GAZIN précise qu'à ce jour, en France deux centres disposent de l'autorisation de l'ASN, ils sont ainsi habilités à délivrer le produit dans le cadre de l'ATU de cohorte. Il ajoute que la France a fait de nombreux commentaires sur l'analyse des études cliniques. Lorsqu'il sera disponible, le produit sera utilisé dans l'indication retenue par l'Europe. Aujourd'hui, l'ATU de cohorte est une opportunité d'accélérer l'accès, tout en ajoutant éventuellement certains critères au travers du PUT (ganglions, délai de 6 mois pour une chimiothérapie, non association avec d'autres chimiothérapies).

Hélène POLLARD s'enquiert du nombre de personnes susceptibles de bénéficier de cette ATU de cohorte.

Vincent GAZIN répond que le laboratoire se base sur l'hypothèse d'une quinzaine de patients. L'indication peut toutefois concerner énormément de patients. Plusieurs centaines d'entre eux rendraient les ATU nominatives ingérables. Même pour une quinzaine de personnes, une ATU de cohorte permet de mieux définir le cadre d'utilisation.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le laboratoire a annoncé ne pas disposer d'un stock important. Celui-ci pourrait assurer le traitement de 15 patients.

Michel BLOUR note une tendance, non significative, à l'amélioration de la qualité de vie des patients traités par le Xofigo par rapport à ceux sous placebo et demande ce qu'il en est avec les autres produits radio-pharmaceutiques utilisés.

Jean-Noël TALBOT répond que des études de qualité de vie - notamment sur des échelles de douleur - ont été menées pour le Quadramet et le Métastron et ont donné des résultats significatifs. Ces produits sont peu utilisés, car pour le traitement antalgique des métastases osseuses, les bisphosphonates à fortes doses ont pris le dessus. Ce qui peut amener une contre-indication potentielle de Xofigo, inscrite dans le RCP, ce sont des problèmes d'inflammation ou de nécrose mandibulaire qui entraînent une hyperfixation du produit sans qu'il n'y ait de métastase osseuse, ce qui pourrait aggraver la nécrose mandibulaire.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur le peu d'efficacité du Xofigo sur la douleur. Les patients ayant eu une radiothérapie externe à visée antalgique ne sont pas plus nombreux dans le groupe placebo que dans le groupe traité.

Jean-Noël TALBOT confirme que Quadramet et Métastron sont a priori plus efficaces sur la douleur car ils irradient au-delà de la première frange osseuse et davantage de masse métastatique qui entraîne les médiateurs (interleukines) a priori responsables de l'enclenchement du cycle douloureux. En revanche, Xofigo n'irradie que quelques épaisseurs cellulaires et grignote progressivement la masse métastatique.

Willy ROZENBAUM propose de réaliser un tour de table pour entendre les avis des membres de la Commission. Il remercie Jean-Noël Talbot de son intervention.

Jean-Noël Talbot se déconnecte de la réunion.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'il ne s'agit pas de discuter de l'AMM, mais plutôt éventuellement du mode de dispensation, qui sera par définition restreint. La question est de savoir si une ATU de cohorte peut être accordée avant que le produit ne soit disponible sur le marché, ce qui peut prendre un certain temps au regard des négociations financières, même si ce point ne concerne pas la commission. Pour le laboratoire, l'ATU de cohorte lui permet d'entamer un processus de prémarketing et de faire rembourser le produit. Il n'a aucune idée du pourcentage de patients qui pourraient bénéficier du Xofigo. Il interroge les représentants de l'ANSM afin de connaître l'intérêt d'une ATU de cohorte par rapport à une ATU nominative pour un produit qui concerne quelques dizaines de patients.

Cécile DELVAL assure que sur ce dossier, l'ANSM est plus favorable à l'ATU de cohorte qu'aux ATU nominatives, car elle permet de définir un protocole, d'encadrer et de mieux contrôler l'utilisation de ce produit et de vérifier que les conditions du RCP sont bien remplies. On peut effectivement s'étonner du faible nombre de patients annoncé par le laboratoire alors que le produit aura son AMM dans quelques mois.

Nicolas ALBIN suggère, pour estimer le nombre de patients, de se rapprocher de la population cible de Zytiga qui est de l'ordre de 4 000 patients. Il a émis quelques critiques, mais le bénéfice de ce médicament lui semble clair. Le dossier est étayé, l'AMM a été accordée. Le médicament est déjà autorisé au Etats-Unis, il

figure déjà dans les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en catégorie 1. Il faut bien tenir compte du fait que le Xofigo donne un avantage en survie globale et permet de reculer de 7 mois l'utilisation de la radiothérapie, même s'il ne guérit pas les patients. L'ATU de cohorte permet d'avoir un accès plus précoce au médicament et évite aux patients d'attendre les méandres médico-administratifs nécessaires à la mise à disposition du produit. Le PUT permet par ailleurs de souligner des éléments importants qui ne figureront pas forcément dans l'AMM.

Albert TRINH-DUC regrette que le laboratoire n'ait pas réalisé d'études en première ligne.

Nicolas ALBIN explique qu'actuellement, la majorité des médicaments du cancer de la prostate sont développés en pré et post docetaxel, alors qu'aucun fondement pharmacologique ou médical ne l'impose. Il est évident que plus un patient subit de thérapies, moins le médicament arrivant en fin de cycle a de chance d'être efficace.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le PUT a été revu par le groupe de travail et a intégré de nombreux éléments qui n'avaient pas été pris en compte par le laboratoire (examens, données hématologiques...).

Willy ROZENBAUM donne lecture de la question posée à la Commission :

« La Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé est-elle favorable à une ATU de cohorte pour Xofigo (dichlorure de radium Ra 223°) dans le « traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues », sous réserve que Bayer se soumette à la réglementation en vigueur concernant la mise à disposition des produits (étiquetage en français). »

La Commission émet un avis favorable à la majorité des votants :

Pour : Nicolas ALBIN, Michel BIOUR, Christian FLAISSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC
Abstention : Jean-Benoît CHENIQUE

2. Raxone

David MORELLE annonce qu'il n'y a aucun conflit d'intérêt sur ce dossier.

Sylvain Gueho présente le dossier. Deux experts externes, Dan Milea (Service d'ophtalmologie – CHU d'Angers) et Cédric Lamirel (Service d'ophtalmologie - Hôpital Bichat – Claude Bernard, AP-HP).

Sylvain GUEHO annonce que ce dossier a été déposé le 17 juin 2013 à l'ANSM. Le principe actif de Raxone est l'idébénone dosée à 150 mg, pour l'indication du traitement des patients âgés de plus de 14 ans atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

Dan MILEA indique qu'il s'agit d'une pathologie rare mitochondriale, qui touche 3 personnes sur 100 000, qui est transmise par la mère et affecte en majorité les hommes. Le nombre de patients atteints de cette maladie est estimé entre 1 500 et 2 000. Cette maladie, qui apparaît entre 18 et 35 ans, touche successivement les deux nerfs optiques en une année et entraîne rapidement une profonde cécité, irréversible dans la majorité des cas. Sur une quinzaine de mutations connues au niveau de l'ADN mitochondrial, trois sont considérées comme majeures. La mutation la plus fréquente est celle qui présente le moins bon pronostic. Toutefois, une de ces trois mutations, malheureusement la moins fréquente, s'accompagne d'une récupération spontanée d'une partie de la vision dans 30% des cas. Aucune thérapie n'existe à ce jour. Plusieurs essais mal conduits et peu fructueux ont été réalisés. La NOHL est la mitochondriopathie la plus fréquente.

Cédric LAMIREL explique que les études sont difficiles à réaliser en raison du faible nombre de patients, de la rapidité avec laquelle la pathologie apparaît et du fait que ce diagnostic n'est pas forcément le premier envisagé et suit dans 50 % des cas la réalisation d'un bilan complet. Il est par ailleurs extrêmement complexe de mesurer les conséquences d'une perte de vision aussi importante, la mesure d'acuité visuelle ne reflétant pas réellement la perte de vision, qu'il n'est pas possible de quantifier aujourd'hui. Enfin, les analyses sont d'autant plus compliquées que certains patients récupèrent une partie de leur vision. Il rappelle qu'il n'y a pas de traitement. La première mesure préventive est l'arrêt du tabac. Cette maladie touche des personnes jeunes, qui doivent adapter leur mode de vie à la cécité. Par ailleurs, la découverte de cette pathologie chez un sujet entraîne par son caractère héréditaire de lourds retentissements au sein des familles.

Michel BLOUR rappelle que les maladies mitochondriales sont détectées relativement tôt et s'enquiert d'un éventuel facteur déclenchant.

Dan MILEA répond qu'aucun facteur déclenchant n'a pu être identifié. La NOHL donne l'impression d'un cataclysme mitochondrial. La fenêtre d'intervention, réduite, se situe avant que le deuxième œil ne soit atteint. Pour le moment, l'idébénone est délivrée via des ATU nominatives.

Pierre-Yves HATRON demande si cette maladie ne touche que le seul nerf optique.

Dan MILEA confirme mais précise qu'il existe une forme de « Leber + » qui entraîne d'autres affections cérébrales, parfois auditives ou exceptionnellement cardiaques. La cause de cette maladie est inconnue, au fond de l'œil rien ne paraît pathognomonique, il y a un réel problème diagnostique d'autant plus que dans 50 % des cas, il n'existe pas d'antécédent familial connu.

Christian FLAISSER demande si, lorsqu'un antécédent familial est repéré, une enquête génétique permet d'anticiper la cécité d'un enfant et de la prévenir.

Dan MILEA répond négativement. En Angleterre, un patient sur 7 000 est porteur de la mutation alors que la prévalence de la maladie est très rare. Le fait de porter la mutation ne signifie pas que la personne développera la maladie. Il soulève la question des conséquences éthiques de la démarche de détection.

Sylvain GUEHO indique qu'à ce jour, l'idébénone est le seul traitement connu. En France en 2013, une centaine de patients sont sous ATU nominatives avec le Mnesis à 45 mg du laboratoire Takeda, à raison de 20 comprimés par jour. L'idébénone est également autorisée en usage précoce à la demande de médecins spécialisés aux Etats-Unis. D'autres voies de recherche existent comme la ciclosporine et la thérapie génique.

Raxone n'est enregistré dans aucun pays et a obtenu le statut de médicament orphelin en février 2007 dans le traitement de la NOHL. Une demande d'AMM a été exprimée en procédure centralisée en 2012 et 2013, le dossier a été déposé en 2011. Le CHMP a émis un avis négatif en janvier 2013, mais seulement à une voix près. L'opinion positive divergente a été inscrite dans le rapport. Le laboratoire Santhera a retiré son dossier et a indiqué qu'il souhaitait déposer un dossier actualisé en février 2014.

Le dossier de demande d'ATU de cohorte est basé sur celui de la procédure décentralisée de 2011. Aucune objection majeure n'a été faite sur les données pharmaceutiques, qui ont été jugées acceptables pour une ATU de cohorte.

Les données non cliniques sont issues de la littérature scientifique. Des effets toxiques ont été mis en évidence sur le préestomac chez le rat, mais ne sont pas extrapolables à l'homme dans la mesure où cet organe n'existe pas chez l'homme. Une étude pharmacologique a été demandée par le CHMP en 2011 sur un modèle murin de NOHL et a démontré une amélioration de l'acuité visuelle après perte de la vision induite par un dysfonctionnement du complexe I mitochondrial. Cette étude a été considérée comme permettant de soutenir l'indication de l'idébénone dans le traitement de la NOHL.

Les données d'efficacité reposent sur la seule étude RHODOS multicentrique randomisée en double insu chez des patients atteints de NOHL, d'une durée de 6 mois. Il s'agit d'une étude de supériorité versus placebo, avec une posologie de 900 mg/j d'idébénone. Le critère primaire était une meilleure récupération de l'acuité visuelle à 24 semaines et le critère secondaire l'évolution de la meilleure acuité visuelle (œil droit ou gauche) à 24 semaines. Cette étude a été suivie par une étude observationnelle de suivi (follow-up), avec une seule visite de contrôle à la fin de l'étude et aucun traitement administré entre la dernière semaine de RHODOS et la visite de suivi. Par ailleurs, une étude EPA (extended access program) est en cours. Le dossier proposait également des données issues de la littérature.

Au titre des résultats cliniques, parmi les 85 patients de l'étude RHODOS, 7 ont arrêté prématurément leur traitement. La caractéristique des patients dans les deux groupes était comparable : âge moyen de 33 ans, 73 hommes et 12 femmes, un délai moyen depuis la baisse d'acuité visuelle de 23 mois.

Les résultats cliniques montrent une non significativité pour le critère primaire. Les résultats sont présentés sous deux formes, selon qu'ils incluent ou excluent un patient ayant spontanément récupéré sa vision avant la randomisation. Le critère secondaire majeur montre une différence significative d'acuité visuelle de 8 lettres en faveur de l'idébénone. D'autres résultats ont été obtenus en isolant un sous-groupe de mutation (65 patients) mais sont là encore mitigés, avec une non significativité pour le critère primaire et une significativité statistique pour le critère secondaire.

Le laboratoire a réalisé une analyse complémentaire afin de répondre aux critiques formulées par le CHMP relatives à la qualité post hoc de certains sous-groupes utilisés dans différentes analyses et à l'atteinte d'une

différence cliniquement pertinente, soit 10 lettres sur l'échelle ETDRS (échelle de mesure de l'acuité visuelle). Cette analyse a porté sur des sous-groupes de patients. Les résultats du sous-groupe présentant un épisode de moins d'un an (28 patients) étaient statistiquement significatifs en faveur de l'idébénone, de même que pour le sous-groupe présentant un épisode de moins d'un an et portant une des deux mutations G11778A et G3460A.

Les données de la littérature ont également montré qu'une analyse en répondeurs suggérait que deux fois plus de patients traités par idébénone, moins d'un an après l'apparition de leurs symptômes et notamment lorsqu'ils étaient porteurs de la mutation G11778A, bénéficiaient d'une amélioration d'acuité visuelle d'au moins 10 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport au groupe non traité, avec un pourcentage supérieur aux taux d'amélioration spontanée.

En conclusion, uniquement une analyse post-hoc des données d'efficacité de l'étude RHODOS semble aller en faveur d'un traitement par Raxone chez les patients présentant un épisode de NOHL de moins d'un an. D'après les résultats de l'étude de suivi, cet effet persisterait malgré l'arrêt du traitement.

Concernant les données de tolérance clinique, aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude. Quelques effets indésirables graves ont été observés chez deux sujets (céphalées sévères et élévation des enzymes hépatiques). D'autres effets indésirables ont été rapportés chez cinq sujets. Aucun signal supplémentaire n'a été rapporté dans l'étude de suivi. Une analyse de la littérature a porté sur les effets indésirables de l'idébénone, quelle que soit l'indication visée. Les études Nicosia, Ionia, Miconos et Rhodos ont ainsi été analysées, l'ensemble portant sur 311 patients traités par l'idébénone dont 242 à des doses supérieures à 900mg/jour. Après analyse, seules des diarrhées ont été considérées comme étant liées au traitement par idébénone. Le dossier de demande d'AMM qui sera déposé en 2014 prévoit un registre permettant de répondre aux exigences du plan de gestion des risques qui a été validé par le CHMP lors de la demande initiale. En conclusion, les données de sécurité n'ont pas permis d'identifier de risque majeur et le profil de sécurité de l'idébénone semble rassurant.

En ce qui concerne la surveillance de l'ATU de cohorte et les conditions de prescription et de délivrance, il s'agirait d'une prescription hospitalière réservée aux ophtalmologistes et aux neurologues, avec une surveillance de la fonction visuelle 1, 3, 6 et 12 mois après l'initiation du traitement la première année, une surveillance de la formule sanguine complète à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement puis tous les 6 mois et enfin une rencontre du patient au minimum trois mois après l'arrêt du traitement pour surveiller une éventuelle rechute. Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges sera en charge du suivi national avec un premier rapport de synthèse à 3 mois puis tous les 6 mois.

Compte tenu de ces éléments, la Commission est-elle favorable à l'utilisation de Raxone dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication « traitement des patients âgés de plus de 14 ans présentant un épisode de NOHL de moins d'un an après l'apparition des premiers symptômes » ?

Sylvain GUEHO précise que cette indication est plus restreinte que celle demandée par le laboratoire.

Michel BOUR se déclare surpris par la prévalence des HVG (hypertrophie ventriculaire gauche), avec 16 patients sur 55, ce qui sous-entendrait l'existence d'une pathologie cardiaque associée. Il demande par ailleurs s'il existe des informations complémentaires sur le cas d'atteinte hépatique qui a entraîné l'arrêt d'un patient dans un essai. Il souhaite savoir si un avis d'expert a été exprimé sur ce point et suggère que la relation de causalité soit approfondie.

Dan MILEA confirme que les patients présentant des atteintes cardiaques font partie des « Leber + ». A sa connaissance, il n'existe pas d'informations complémentaires sur le cas d'atteinte hépatique et il ne sait pas si l'imputabilité est possible.

Un évaluateur de l'ANSM précise que cet effet n'a pas été retenu dans le cadre de la demande centralisée.

Dan MILEA estime que le rapport bénéfice/risque est globalement bon. On sait toutefois que moins un traitement est toxique, moins il est efficace.

Michel BOUR rappelle que moins il y a de patients inclus dans un essai clinique, moins il est possible de détecter des effets. Si un effet est détecté au cours d'un essai clinique, comme une hépatite aiguë cytolytique, l'incidence attendue des formes graves (atteinte fulminante) peut représenter jusqu'à 10% des formes aiguës non graves. Les membres de la Commission engagent leur responsabilité en se prononçant sur une ATU de cohorte ; aussi, ils doivent disposer de données informatives et pertinentes.

Sylvain GUEHO assure avoir pris bonne note de cette remarque.

Pierre-Yves HATRON rappelle que cette molécule est déjà utilisée en médecine interne sous un autre nom dans d'autres cytopathies mitochondriales. Un *background* existe donc en ATU nominative.

Dan MILEA confirme qu'en ophtalmologie, 105 patients sont traités en ATU nominatives par le Mnesis. Des données de pharmacovigilance doivent ainsi exister sur les autres spécialités.

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'un suivi général de l'idébénone a été réalisé sur d'autres pathologies, mais pas nécessairement aux mêmes doses.

Willy ROZENBAUM s'interroge sur la durée du traitement dans la pratique.

Cédric LAMIREL répond que les patients sont traités tant qu'ils continuent à s'améliorer. Lorsque leurs résultats plafonnent, on peut supposer qu'ils ont atteint le maximum de ce que l'on peut espérer protéger en termes de perte axonale et il semble alors logique d'arrêter le traitement. Avec le Mnesis, ce qui a été protégé pendant 24 semaines continue à l'être plus tard. Les trois examens proposés par la firme semblent suffisants pour lisser les variabilités inter-examens. En pratique, sur les deux ATU nominatives qu'il a obtenues, un patient est traité depuis un an et continue à s'améliorer. Il estime que la durée minimum de traitement est de 6 mois, une fois que le diagnostic de Leber est confirmé. Le cycle apoptotique qui s'enclenche dans le nerf optique n'est pas maîtrisé, l'idébénone permet de protéger certains neurones et aide le patient à passer le cap de l'explosion apoptotique, en l'associant à un arrêt de tous les toxiques et en redressant les erreurs nutritionnelles et autres.

Dan MILEA rappelle que le critère de stabilité est de trois examens à trois mois d'intervalle sans changement. Dans la littérature, un article de Carelli parle d'une durée moyenne de traitement de 17 mois. Avec certaines mutations, on assiste dans certains cas à des récupérations spontanées : il est extrêmement difficile de savoir si elles sont attribuables au traitement ou à l'évolution naturelle de la maladie.

Nicolas ALBIN éprouve des difficultés à percevoir le bénéfice du traitement dans le dossier. On n'observe pas d'effet statistiquement significatif sur les critères primaires, même si le profil de toxicité est plutôt favorable. Le traitement semble par ailleurs mieux fonctionner sur certaines mutations (G 11778A et G3460A). Si bénéfique il y a, il demande aux experts pour quelle raison la demande d'ATU de cohorte n'est pas restreinte aux mutations qui récupèrent le mieux.

Dan MILEA précise que la demande d'ATU de cohorte n'émane pas des experts mais bien du laboratoire et rappelle que les experts n'ont aucun conflit d'intérêt dans ce dossier. Il confirme que le niveau de preuve se situe au deuxième degré et non au premier. Cette étude est randomisée mais sur un petit effectif. Les recommandations s'apparentent à un type B plutôt qu'à un type A. Dans les études, le premier objectif que s'est fixé le laboratoire s'est révélé négatif. C'est en excluant certains patients et en menant des analyses post-hoc, que certains résultats sont apparus positifs. Les investigateurs ont estimé que l'efficacité était la plus forte en début de maladie, aussi ont-ils exigé une fenêtre d'action sur les 6 premiers mois de symptômes. Ils ont toutefois revu leurs exigences à la baisse, faute d'inclusions pendant la première année, et ont fixé la fenêtre d'action à 5 ans, ce qui par contre lui semble trop long. L'étude post-hoc a éliminé les patients ayant une durée d'inclusion trop longue et de revenir sur une fenêtre d'un an. Il n'est pas certain que le niveau de preuve soit suffisamment fort.

Cédric LAMIREL se déclare plus optimiste. Il confirme que le problème de puissance statistique découle de la difficulté à recruter les patients sur la bonne fenêtre d'action. Le laboratoire a cherché à inclure les patients français, dont une partie était déjà traitée dans le cadre de l'ATU nominative du Mnésis. Il est difficile de trouver le bon critère de jugement principal car il est reconnu que l'évaluation de la fonction visuelle n'est pas correcte. L'histoire naturelle du NOHL est difficile à déterminer. Une étude actuelle s'intéresse aux patients non traités afin de déterminer la meilleure mesure de leur vision, quantifiable de manière reproductible pour démontrer l'efficacité ou non d'un médicament. Dans le cadre du dossier européen, le CHMP a validé le fait que la mesure choisie n'était pas la bonne. Le travail réalisé par le laboratoire en post-hoc est un nettoyage de données. Il a été convaincu d'une part par l'analyse de Kaplan Meier et d'autre part par le follow-up, qui valide la théorie de ce que doit donner le coenzyme Q10. On protège ce qu'on peut dans un premier temps et ensuite les axones refont des connexions et récupèrent de la plasticité. Les patients sous idébénone retrouvent le gap constaté au bout des 24 semaines de traitement. C'est-à-dire que les patients non traités se sont améliorés dans l'histoire naturelle du Leber et les patients traités par idébénone se sont améliorés et le gap qu'ils avaient au départ a été conservé. Selon lui cela valide le concept théorique de ce que doit être l'idébénone dans le traitement. 20% des mutations conduisent à une récupération spontanée, ainsi pour 80%

des mutations cela permet de passer dans une catégorie de meilleur pronostic. Il considère que ce traitement permet de protéger et redonner un peu de vision – et non une acuité visuelle – aux patients. L'acuité visuelle est telle qu'on la mesure dans la DMLA (vision normale avec un îlot central de vision anormale) alors que le Leber se caractérise par un gros îlot de vision anormale pour lequel une récupération même minime est importante. Un expert de la neuro-protection travaillant sur la plasticité axonale a estimé que ces résultats à la limite de la significativité étaient meilleurs que ce qu'il n'avait jamais obtenu.

Dan MILEA suppose que le sous-groupe de patients qui récupèrent spontanément n'a pas été exclu en raison du nombre déjà peu élevé de malades inclus (ce sous-groupe représente 1/3 en termes de mutation et 20% en effectif). Il considère que cette molécule peut être efficace dans le NOHL, mais que la population qui y sera la plus sensible doit encore être définie. Il s'agit toutefois du seul traitement qui puisse être proposé aux malades.

Martine TEBACHER ALT partage l'avis de Nicolas ALBIN quant aux bénéfices peu visibles. La démarche du laboratoire lui paraît curieuse. L'Europe a refusé sa demande d'AMM, il demande une ATU de cohorte en France en excluant certains patients et a l'objectif de redéposer une demande d'AMM en 2014 avec la même étude mais en présentant d'autres résultats. Elle souhaite savoir si d'autres études sont prévues.

Sylvain GUEHO assure que cette démarche n'est pas inhabituelle. Un laboratoire peut retirer une demande d'AMM en procédure centralisée pour réanalyser et compléter ses résultats. Il a semblé difficile de mettre en place une nouvelle étude, compte tenu des cinq ou six années nécessaires à sa réalisation. Le CHMP n'a pas émis un refus franc et massif mais a poussé le laboratoire dans ses retranchements afin d'approfondir ses analyses, préciser à quelle population pouvait servir ce traitement, sérier l'indication... Il rappelle que la moitié du CHMP était en faveur de l'AMM.

Dan MILEA précise qu'à ce jour aucun pays européen n'a accordé d'ATU, sauf sous forme de complément alimentaire.

Florent PERIN-DUREAU regrette que la mise à disposition du produit sous forme de complément alimentaire ne permette pas de réaliser un contrôle de qualité pharmaceutique. L'ANSM est sollicitée pour délivrer des ATU nominatives avec des demandes compassionnelles des prescripteurs et des patients, notamment pour le traitement de pathologies orphelines. Dans ce cas, la population cible est restreinte, il est ainsi hautement complexe de réaliser des études solides. Il rappelle que 105 ATU nominatives ont été délivrées pour ce produit pour traiter un Leber et que quelques centaines de patients sont atteints de cette maladie. Il existe un véritable problème de concurrence entre un traitement compassionnel dans les maladies orphelines et la possibilité de mise en place d'études dignes de ce nom.

Sylvain GUEHO précise que l'accord d'une ATU de cohorte n'impacterait pas les essais cliniques en cours.

Jean-Benoît CHENIQUE a l'impression de se trouver dans la même situation que celle du Vastarel ou du Tanakan, avec une preuve d'activité très faible – impossible à atteindre faute de critères -, et une dangerosité qui semble peu élevée. Dans ce cas, le rapport bénéfice/risque est difficile à estimer. La seule légitimité de la demande serait de soulager l'ANSM du travail de gestion d'ATU individuelles. Parce qu'il s'agit d'une maladie orpheline, est-il éthique de traiter le Raxone différemment des autres molécules ?

Willy ROZENBAUM confirme avoir été choqué par l'analyse post hoc qui a exclu un patient. Cette démarche vient peut-être d'une erreur de construction initiale du protocole, notamment sur les critères d'inclusion. Ce patient « guéri » n'aurait pas du être inclus au commencement de l'étude.

Dan MILEA rappelle que l'identification de la nature de la mutation n'est pas immédiate, et dépend des laboratoires.

Cédric LAMIREL explique que le patient exclu s'est amélioré avant l'inclusion, le temps que le résultat du laboratoire rapporte la mutation positive. Les analyses génétiques étaient en effet réalisées dans les différents pays où étaient inclus les patients, ce qui explique le délai.

Dan MILEA estime que les données de l'analyse post-hoc, discutables, sont favorables si l'on inclut les patients dans un délai d'un an après l'apparition de leurs symptômes.

Florent PERIN-DUREAU répond à Jean-Benoît Chenique que le fait que la maladie soit orpheline ne modifie pas les critères éthiques et la rigueur habituels mais explique la difficulté à mener des essais sur ces pathologies. Le passage d'ATU nominatives à une ATU de cohorte ne vise pas à « soulager » l'ANSM mais à rendre la gestion plus encadrée et cohérente, si le rapport bénéfice/risque paraît favorable. En ce qui

concerne la diversité des indications, il précise que l'ANSM examine toutes les données disponibles (littérature, essais, pharmacovigilance, propositions du laboratoire) pour chaque utilisation d'un produit, et notamment celles des ATU nominatives. Cela peut conduire à une cohorte diversifiée. Il ajoute que l'Agence est rassurée par les données de pharmacovigilance relatives aux 800 ATU nominatives délivrées dans cette famille de produits, en parallèle des 105 accordées pour traiter le Leber.

Albert TRINH-DUC demande si les effets ressentis par les experts et les améliorations constatées par les patients ne sont pas davantage liés à l'accompagnement globalisé (hygiène alimentaire et sevrage des facteurs de risque) qu'à l'effet du médicament. Par ailleurs, il demande si les ATU nominatives sont maintenues dans le cas où l'ATU de cohorte n'est pas validée.

Florent PERIN-DUREAU répond que l'ANSM doit être cohérente. Elle a délivré des ATU nominatives pour ce médicament sur la base d'un rapport bénéfice/risque favorable et souhaite s'orienter vers un processus plus cadré, avec une firme qui s'inscrit elle-même dans un processus d'AMM centralisée. L'avis négatif du CHMP n'a pas été franc et massif mais a porté sur des problèmes méthodologiques. Si l'ANSM estime que ce médicament en termes de population n'apporte pas de bénéfice aux patients, la logique consisterait à arrêter les ATU nominatives.

Albert TRINH-DUC suppose alors que la France s'était prononcée favorablement à la première demande d'AMM.

Sylvain GUEHO n'en est pas certain.

Willy ROZENBAUM rappelle que les ATU sont accordées sur la base d'une suspicion d'efficacité plutôt que d'une démonstration d'efficacité.

Florent PERIN-DUREAU estime qu'il est sain que les critères requis pour une AMM centralisée déposée à l'EMA pour un médicament indiqué pour une maladie orpheline différent de ceux que s'impose l'ANSM pour une ATU de cohorte, c'est-à-dire un accès précoce à l'innovation. Il existe une continuité des processus entre l'essai clinique, l'ATU nominative, l'ATU de cohorte française et l'AMM centralisée. Les exigences dont fait preuve l'ANSM dans les ATU de cohorte sont élevées, mais il suppose que les critères exigés pour une AMM centralisée sont plus stringents.

Nicolas ALBIN n'est pas certain que le Raxone respecte l'ensemble des critères réglementaires d'admission à l'ATU. Un des premiers critères consiste à se positionner dans une situation d'impasse thérapeutique, lorsqu'il n'existe pas d'alternative.

Sylvain GUEHO confirme qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible et appropriée pour l'idébénone.

Nicolas ALBIN en déduit que Raxone, avec ce niveau de preuve, est une alternative appropriée au traitement de cette affection.

Sylvain GUEHO répond qu'il ne s'agit pas d'une alternative mais du premier traitement.

Nicolas ALBIN s'interroge sur le fait que ce médicament est une alternative appropriée à « aucun traitement existant ».

Cédric LAMIREL explique que si demain il n'y a plus d'ATU nominative, il recommandera à ses patients d'aller chercher de l'idébénone sur internet, sans suivi ni réglementation. C'est déjà le cas dans certains pays. Cédric LAMIREL confirme que pour le moment, il s'agit de la seule alternative existante.

Pierre-Yves HATRON rappelle que cette molécule est utilisée dans d'autres formes de pathologies mitochondriales dans le cadre d'ATU nominatives.

Dan MILEA partage la position de Cédric Lamirel, tout en estimant qu'il est nécessaire d'identifier la population à traiter par cette molécule. Il est persuadé qu'une catégorie de patients peut en bénéficier.

Willy ROZENBAUM entend que les spécialistes préfèrent utiliser le Raxone plutôt que rien. Le fait de ne pas accorder l'ATU de cohorte place l'ANSM dans une situation délicate. Il propose de passer au vote et remercie les experts de leurs interventions.

Dan MILEA et Cédric LAMIREL quittent la salle.

Albert TRINH-DUC rappelle que les questions de la durée des traitements et des génotypes ont également été soulevées.

Williy ROZENBAUM estime que les effectifs du groupe qui répond le moins bien sont trop faibles pour en tirer des conclusions.

La Commission s'abstient, par 4 voix pour, 1 voix contre et 6 abstentions, pour l'utilisation de Raxone dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le « traitement des patients âgés de plus de 14 ans présentant un épisode de NOHL dont les symptômes ont débuté depuis moins d'un an ? ».

Pour : Christian FLASSIER, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON et Willy ROZENBAUM,.

Contre : Albert TRINH-DUC.

Abstentions : Nicolas ALBIN, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Hélène POLLARD, Martine TEBACHER ALT, Stéphane TELLEZ.

Willy ROZENBAUM se déclare peu étonné du résultat du vote compte tenu de la complexité du dossier.

Martine TEBACHER-ALT, Christian FLAISSIER et Pierre-Yves HATRON quittent la séance.

3. Pitolisant

Un évaluateur de l'ANSM et Catherine Deguines présentent le dossier.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la narcolepsie est une maladie rare pouvant être invalidante. Elle associe dans sa forme typique des accès de sommeil diurne et des attaques de cataplexie (chutes brutales du tonus musculaire). D'autres symptômes tels que les hallucinations visuelles ou auditives, le somnambulisme ou les paralysies musculaires liées au sommeil peuvent être associées. Sa prévalence est estimée à 25 cas sur 100 000 en France. Trois molécules possèdent une AMM en France pour cette maladie : Modiodal, Ritaline et Xyrem. Pour les patients en échec ou intolérants à ces trois molécules, il est possible d'utiliser trois autres molécules dans le cadre d'ATU nominatives, il s'agit du Pitolisant, de Diminex et de la Dexamfétamine.

Pitolisant est un anti-H3 qui a montré son efficacité sur un modèle animal de souris narcoleptique, via une augmentation de l'activité des systèmes procognitifs et d'éveil.

Une demande d'AMM centralisée sera déposée en 2014 par le laboratoire. Pitolisant a obtenu le statut de médicament orphelin en Europe en septembre 2007. Il est actuellement mis à disposition précoce en Finlande et en France (165 patients traités dans le cadre d'ATU nominatives).

En matière de données d'efficacité, trois essais « proof of concept » et deux essais de phase 3 ont été réalisés. L'échelle ESS est un auto-questionnaire de 8 items évaluant la capacité du patient à rester éveillé pendant une activité de la vie courante (regarder la télévision, lire un livre, etc.), chaque item étant noté de 0 à 3. Un score supérieur à 10 est en faveur de troubles du sommeil et un score supérieur à 16 traduit une forme sévère de la maladie.

Concernant les essais «proof of concept », le premier (P05-03) a été mené chez 23 patients narcoleptiques et cataplectiques avec un score ESS supérieur ou égal à 12. Les patients traités avec Pitolisant ont présenté une amélioration statistiquement significative du score ESS supérieure à celle constatée chez les patients sous placebo (5 points d'amélioration). Le second essai (P06-06) a été réalisé chez 27 patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie avec un score ESS supérieur ou égal à 11. Le critère principal était le test du maintien de l'éveil dans sa version de 20 minutes. Les patients traités par Pitolisant ont présenté une amélioration des délais d'endormissement, sans significativité statistique. Pitolisant a par contre significativement amélioré le score ESS à 1, 3 et 9 mois par rapport aux valeurs initiales de 5 à 7 points. Le troisième essai P07-07 a été réalisé sur 14 patients narcoleptiques présentant au minimum 5 crises cataplectiques par semaine et un score ESS supérieur ou égal à 14. Pitolisant seul ou associé au Modiodal réduit le taux de cataplexie et améliore le score ESS par rapport à la base line.

Concernant les essais pivots, l'essai Harmony I est randomisé en double aveugle versus placebo et Modiodal. Il a été mené chez 95 patients narcoleptiques avec un score ESS supérieur à 14. Le critère principal était l'amélioration du score ESS versus placebo à 8 semaines de traitement. Une amélioration était déjà visible dès 2 semaines de traitement avec Pitolisant et Modiodal et s'est accentuée jusqu'à la 8^e semaine. Après 8 semaines de traitement, la différence était statistiquement significative pour Pitolisant et

Modiodal versus placebo (différence de 4 points sur l'ESS). De même, le taux de répondeurs était significativement supérieur dans le bras Pitolisant et Modiodal versus placebo. L'efficacité du Pitolisant a été constatée au niveau des critères secondaires : taux de cataplexie, taux d'hallucinations, maintien de l'éveil, test SART (test qui permet d'évaluer la capacité d'un patient à garder son attention). L'essai Harmony I bis fait varier les doses initiale et maximale du Pitolisant par rapport à l'essai Harmony I (5 et 20 mg versus 10 et 40 mg). Les résultats préliminaires montrent qu'après 8 semaines de traitement, Pitolisant a significativement amélioré le score ESS des patients. Le taux de répondeurs est significativement supérieur au placebo. Par contre, le taux de cataplexie n'est pas statistiquement différent par rapport au placebo.

Les données de sécurité sont issues de l'ensemble des essais avec Pitolisant dans l'ensemble de ses indications. Les effets indésirables les plus fréquents sont essentiellement liés au système nerveux central et au système digestif et sont de sévérité légère à modérée. Sept effets indésirables graves, touchant le système nerveux central et le système digestif, ont été rapportés chez 4 patients traités par Pitolisant. Lorsque la dose de 40 mg a été donnée d'emblée, les effets indésirables étaient plus sévères que ceux observés lorsque la dose était atteinte par titration.

En ce qui concerne le QT, un essai a été mené avec des doses de 40 et 120 mg de Pitolisant versus placebo et moxifloxacine. A 40mg, la variation du QT corrigé a été de 4ms avec une marge supérieure de l'intervalle de confiance de 90% à 6ms, inférieur à 10 ms, considérée comme la limite significative pour indiquer qu'un médicament est arythmogène. A la dose de 120 mg, la variation est d'environ 10ms, ce qui signifie que le Pitolisant est probablement arythmogène à cette dose supra-thérapeutique.

Dans le cadre de la demande d'ATU de cohorte, l'indication revendiquée par le laboratoire est « *le traitement de l'hypersomnolence diurne chez les patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'échec, intolérance ou contre-indication aux thérapeutiques actuellement disponibles* ». La posologie recommandée sera de 20 mg/j atteinte progressivement par pallier de 5 mg par semaine. Environ 500 patients pourraient bénéficier du traitement. Le suivi de pharmacovigilance sera réalisé par le CRPV de Montpellier. Un rapport semestriel sera adressé à l'ANSM. La prescription sera réservée aux médecins hospitaliers spécialistes du sommeil.

Compte tenu des éléments présentés, la Commission est-elle favorable à l'utilisation de Pitolisant dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de l'hypersomnolence diurne chez les patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux thérapeutiques actuellement disponibles ».

Willy ROZENBAUM note que les essais montrent des résultats significatifs, mais ne connaît pas la pertinence clinique du critère d'évaluation principal. D'autres traitements existent par ailleurs, même si l'indication est restreinte aux patients réfractaires aux traitements actuels.

Catherine DEGUINES confirme qu'il existe actuellement trois traitements : Modafinil en première intention, Ritaline en échec de Modafinil et le Xyrem, initialement avec une indication dans la cataplexie, qui a obtenu ensuite une indication dans la narcolepsie. Les études sur Modafinil ont été revues au niveau européen dans les années 2000 et montrent une variation de l'échelle ESS allant de 1,5 à 4 points selon la dose. Les taux de répondeurs constatés avec Pitolisant soulignent la pertinence clinique de ce produit. Pitolisant et Modafinil sont très comparables.

Willy ROZENBAUM demande si le fait d'être en échec avec Modafinil peut impacter le traitement par Pitolisant.

Catherine DEGUINES rappelle les aspects d'intolérance et les effets cardiovasculaires rapportés pour le Modafinil. 200 patients bénéficient actuellement d'une ATU nominative avec Pitolisant, validée par les centres du sommeil. Des situations d'échec avec le Pitolisant peuvent être constatées.

Michel BLOUR demande si d'un point de vue réglementaire, le cadre sera le même que celui du Modafinil, dont le contexte de prescription et de distribution est très réglementé.

Catherine DEGUINES rappelle que la demande d'ATU de cohorte se situe avant l'AMM, avec une présomption de rapport bénéfice/risque positif. Ce produit est proposé en cas d'échec des autres traitements. Il sera proposé ensuite en alternative avec l'arrivée de son AMM. Elle précise que le Pitolisant n'entraîne visiblement pas d'effet de dépendance, ceci sera précisé au moment de l'AMM. La prescription sera hospitalière et réservée aux praticiens spécialistes du sommeil, car il s'agit d'une maladie orpheline

Hélène POLLARD comprend que le Pitolisant est efficace versus placebo, n'est pas plus efficace que les médicaments existants, mais est plus efficace sur les effets secondaires.

Catherine DEGUINES confirme que le profil de risque semble très intéressant par rapport aux traitements existants. Aucune comparaison n'a été faite avec les deux autres traitements Xyrem et Ritaline. Le Pitolisant peut être une alternative au Modafinil.

Claire GUY demande si parmi les ATU nominatives déjà délivrées, on trouve des patients en échec avec les trois autres traitements.

Catherine DEGUINES le confirme.

Claire GUY demande si ces ATU nominatives sont reconduites.

Willy ROZENBAUM reconnaît que les périodes d'évaluation sont courtes dans les essais et suppose que ces patients restent traités de manière chronique.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'il y a eu des essais comparatifs versus placebo ou Modafinil pendant 8 semaines et après il y a parfois eu des extensions dont certaines pouvaient aller jusqu'à 12 mois de traitement. Les patients continuent à avoir des résultats positifs après 9 mois. Il ne dispose pas d'information sur les effets indésirables, mais il précise que la tolérance du produit n'évolue pas au fil du temps.

Catherine DEGUINES ajoute que des données de sécurité couvrent une période d'un an.

Albert TRINH-DUC estime que le Pitolisant n'est pas beaucoup mieux toléré que le Modiodal. Il est intéressant que le laboratoire ait reconnu qu'il faisait moins bien que le Modiodal puisque la non infériorité n'a pas été atteinte dans l'étude Harmony. Le laboratoire se positionne en deuxième voire troisième ligne.

Hélène POLLARD note que le traitement est donné de façon progressive. Certains patients s'arrêtent-ils à 10 mg ? La taille du comprimé sécable permet-elle de le couper correctement en deux ou quatre et d'obtenir la concentration de 5 mg ? Le comprimé à 20 mg n'est-il pas trop gros pour le confort du patient ?

Catherine DEGUINES indique ne pas avoir relevé de remarques liées à la présentation du comprimé dans les ATU nominatives. Le comprimé est quadri-sécable. Certains patients peuvent par ailleurs répondre à une dose plus faible, sachant que les symptômes réapparaissent après l'arrêt du traitement.

Albert TRINH-DUC relève que dans chaque bras, environ un sixième des patients n'est pas allé au terme de l'essai, soit en raison des effets indésirables, soit faute d'efficacité. Il n'est pas précisé si l'étude a été menée en intention de traiter ou en per-protocole.

Stéphane TELLEZ demande si les effets indésirables ayant entraîné un arrêt du protocole sont connus. Ce traitement pharmacologique touche en effet un certain nombre de systèmes et il s'est étonné du niveau de sécurité rapporté.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les arrêts sont souvent liés à la fréquence et à l'intensité des effets indésirables.

Catherine DEGUINES ajoute que le mécanisme d'action du médicament reste hypothétique. Elle rappelle que les effets indésirables sont principalement gastro-intestinaux et liés au système nerveux central.

Compte tenu des éléments présentés, la Commission est favorable à l'unanimité des membres présents à l'utilisation de Pitolisant dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de l'hypersomnolence diurne chez les patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux thérapeutiques actuellement disponibles.

Pour : Nicolas ALBIN, Michel BLOUR, Jean-Benoît CHENIQUE, Claire GUY, Hélène POLLARD, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ et Albert TRINH-DUC.

La séance est levée à 17 heures 25.