

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N° 8

Compte-rendu de la séance du 27 avril 2017

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Serge ANE
Isma AZIBI
Marc BARDOU
Driss BERDAI
Michel BIOUS
Jacques JOURDAN
Albert TRINH-DUC

Membres de la Commission excusés :

Nicolas ALBIN
Marie-Alix ALIX
Raphaël FAVORY
Hélène POLLARD
Nathalie TELLIER

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Elodie CHAPEL, Direction de l'évaluation

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

Nathalie DUMARCET, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Annie LORENCE, Direction de l'évaluation

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Camille THOMASSIN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Muriel UZZAN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Isabelle YOLDJIAN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Prestataires :

Adeline JOUAN, rédactrice société Codexa

Nicolas BOHIN, Films de l'Arche

Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Autres participants invités (en audioconférence) :

Professeur Frédéric GALACTEROS, CHU Henri Mondor

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 16 MARS 2017	4
2	DOSSIERS THEMATIQUES	4
2.1	Demands d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)	4
2.1.1	Dupilumab (pour avis)	4
2.1.2	Elmiron (pour information)	9
2.2	Demande d'autorisation de mise sur le marché	11
2.2.1	Demande d'extension d'indication : Effortil, 5 mg comprimé (étiléfrine) (pour avis) Effortil, solution buvable en gouttes (étiléfrine) (pour avis) Etiléfrine SERB 10 mg/1 ml, solution injectable IV en ampoule (étiléfrine) (pour avis)	11

Le quorum est atteint avec 7 membres présents.

Le président ouvre la séance à 13 heures 10.

1 Approbation du compte-rendu de la commission du 16 mars 2017

Concernant les débats sur l'ATU de cohorte d'atézolizumab, Jacques JOURDAN revient sur sa remarque sur l'immunothérapie, traitement qui induit des réactions de l'organisme qui doit donc être prescrit à des patients présentant un bon état général pour laisser le temps de la réponse au traitement, étant donné que celle-ci commence par une augmentation suivie d'une réduction de la masse tumorale chez les patients répondeurs. En conséquence, il s'interroge sur la pertinence de l'utilisation de l'immunothérapie en 3^e ligne dans le cadre d'une ATUc. Il s'agit d'une question stratégique qui doit être débattue plus largement.

Marc BARDOU indique que ce point est important d'autant plus que le sujet a été discuté à deux reprises au sein de la commission, sur des positionnements différents du traitement. La discussion a été difficile, notamment en raison des questions liées à la disponibilité de la vinflunine et à l'insuffisance des données sur l'utilisation de l'atézolizumab en 2^e ligne.

Michel BIOUR n'ayant pas pu lire le compte-rendu dans son intégralité, s'abstiendra sur ce vote.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, approuve par 6 voix pour et 1 abstention, le compte-rendu de la séance de la Commission du 16 mars 2017.

*Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC
Abstention : Michel BIOUR*

Annnonce des conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'est identifié sur les dossiers présentés ce jour.

2 Dossiers thématiques

2.1 Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)

2.1.1 Dupixent® (dupilumab) (pour avis)

Nathalie DUMARCET rappelle que la dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique, dont le prurit constitue le principal symptôme. Sa prévalence chez l'adulte s'élève à 2 % et 10 % des patients sont atteints de la forme grave de la maladie.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigés contre les interleukines 4 et 13 (IL4 et IL13), administré par injections sous-cutanées.

Deux études de phase III ont été menées pour évaluer l'effet de la prise de dupilumab 300 mg deux fois par semaines et la prise de dupilumab 300 mg une fois par semaine, *versus* placebo (SOLO 1 et 2). Les résultats de ces études à seize semaines ont été fournis dans le cadre de la demande d'AMM européenne.

Ces études se sont poursuivies par une étude en contrôlé *versus* placebo à un an dont les résultats ne sont pas encore disponibles. Chacun des patients, dans le cadre de cette étude, a été randomisé avec des temps d'administration et des posologies différents.

Les deux études pivots présentées à la Commission ont inclus, respectivement, 671 et 708 patients, présentant une dermatite atopique modérée à sévère non contrôlée par les traitements topiques.

Les co-critères primaires définis à seize semaines étaient les suivants : la proportion de patients atteignant un score EASI-75, et la proportion de patients atteignant un score IGA (Evaluation globale de l'investigateur qui varie de 1 à 4) inférieur à 1. Le score EASI est un indice, compris entre 0 et 72, qui permet d'évaluer la sévérité des signes cliniques (érythème, œdème/infiltration, exconation et lichénification) et la surface corporelle atteinte.

Concernant les critères secondaires, Marc BARDOU constate que la diminution du score lié au prurit de quatre points fait partie des critères secondaires des deux études pivots. Il souhaite connaître l'ordre de

grandeur de l'échelle sur laquelle ce critère est appliqué, afin de savoir si cette baisse représenterait réellement une diminution significative pour les patients.

Nathalie DUMARCET indique qu'on observe une différence entre les résultats obtenus avec le placebo et ceux obtenus avec le dupilumab dans les études SOLO 1 et 2. En revanche, il ne semble pas exister de différence significative entre une administration de dupilumab toutes les semaines ou deux fois par semaine. Ce constat vaut à la fois pour le critère relatif au score EASI et celui relatif au score IGA. Les études montrent également que les patients en échec sur un traitement systémique à la ciclosporine ne répondent pas différemment au médicament, selon le score IGA. Nathalie DUMARCET précise que, sur ce score, il y avait autant de patients souffrant d'atteinte sévère que de patients souffrant d'atteinte modérée.

Albert TRINH-DUC demande si l'analyse des atteintes modérées et des atteintes sévères a été réalisée en sous-groupes.

Nathalie DUMARCET répond que les études ont inclus de façon équivalente les deux catégories de patients. Aucune différence d'efficacité notable n'a été constatée entre les deux sous-groupes.

S'agissant de la tolérance du produit, les principaux effets indésirables observés sont des réactions d'injections, ainsi que des kératites et des conjonctivites. Nathalie DUMARCET précise que le laboratoire a fourni les données relatives aux patients en cours de traitement dans les études prolongées après seize semaines de traitement. 739 patients avaient ainsi été traités pendant un an, et 160 patients depuis deux ans. Les résultats obtenus font état d'environ 16 % de réactions de site d'injection, 13 % de conjonctivites, et 5 % d'herpès.

Le produit est administré selon une dose initiale de 600 mg, suivie d'injections de 300 mg. Le schéma d'injections de 300 mg toutes les deux semaines a été retenu par le laboratoire.

La FDA a délivré une AMM à ce médicament.

Nathalie DUMARCET indique donc que la Commission est appelée à se prononcer sur la mise à disposition du produit dans le cadre d'une ATU de cohorte qui, selon le laboratoire, concernerait entre 200 et 500 personnes. Une soixantaine d'ATU nominatives ont pour l'heure été accordées. L'indication retenue dans le cadre de l'ATU de cohorte s'avérerait plus restrictive que celle retenue dans le cadre de l'AMM. Elle n'inclurait que les patients en échec d'un traitement systémique, dans le cadre d'une prescription hospitalière restreinte aux spécialistes en dermatologie, avec une surveillance mensuelle et l'envoi d'un rapport de synthèse semestriel par le laboratoire.

Albert TRINH-DUC estime que le problème majeur concerne la durée du traitement. L'efficacité du produit semble en effet établie, mais ce traitement semble devoir être prescrit à vie. Or, ses potentiels effets indésirables ne sauraient être constatés après seize semaines. Les résultats de l'étude à un an devraient permettre de répondre partiellement à cette incertitude, dans la mesure où cette étude inclut un bras placebo. Un autre bras prévoit un espacement des injections toutes les quatre semaines une fois que les lésions sont stabilisées. Albert TRINH-DUC jugerait donc plus pertinent de se fonder sur les résultats de cette étude à un an, et s'enquiert de la date à laquelle ces résultats seront disponibles.

Marc BARDOU relève que le dernier patient inclus dans cette étude l'a été le 27 avril 2016. Son suivi s'achève donc, et les résultats de l'étude devraient être disponibles d'ici la fin de l'année 2017.

Albert TRINH-DUC demande combien de patients ont été recrutés dans cette étude à un an.

Nathalie DUMARCET répond que l'étude inclut les patients ayant répondu aux études SOLO 1 et SOLO 2, qu'ils soient traités par dupilumab ou sous placebo. Les patients sous placebo sont restés traités par le placebo, tandis que les patients s'étant vu administrer du dupilumab ont été traités selon des schémas posologiques différents. Les patients qui avaient reçu du dupilumab 300 mg toutes les deux semaines ont ainsi été randomisés pour recevoir du dupilumab 300 mg toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines ou toutes les huit semaines, ou un placebo.

Marc BARDOU relève donc que des effectifs déjà relativement restreints ont été scindés en quatre bras. Il craint donc qu'il soit potentiellement difficile de tirer des conclusions de cette étude.

Jacques JOURDAN s'enquiert des résultats de la poursuite du traitement chez les patients inclus dans l'étude Chronos, qui prévoyait également l'utilisation des corticoïdes et semblait générer des réponses supérieures à l'utilisation de l'anticorps isolé.

Nathalie DUMARCET a transmis les résultats de l'étude Chronos aux membres de la Commission, mais précise qu'il s'agit d'une étude ouverte. Les résultats obtenus dans ce cadre semblaient en effet légèrement

meilleurs, y compris d'ailleurs pour le placebo. En revanche, les résultats sur un an ne portent que sur les deux études SOLO qu'elle a présentées.

Serge ANE demande si des études de tolérance et d'efficacité de la ciclosporine *versus* dupilumab ont été réalisées.

Nathalie DUMARCET répond par la négative.

Marc BARDOU souligne la robustesse des résultats obtenus dans les études SOLO 1 et SOLO2, les deux études faisant apparaître une même ampleur d'efficacité du produit. Il regrette cependant l'absence de données relatives au prurit et à la qualité de vie du patient.

Nathalie DUMARCET indique que l'amélioration de la qualité de vie fait partie des critères secondaires des études, même si elle ne l'a pas présentée de façon spécifique.

Driss BERDAI souligne que l'EVS (Echelle visuelle simple), qui est utilisée pour mesurer le prurit, met en jeu une auto-évaluation de la douleur. L'agrégation des deux études SOLO inclut ce facteur. D'autre part, il s'interroge sur les autres traitements disponibles pour traiter la dermatite atopique et souhaite savoir si les patients inclus dans l'ATU nominative étaient éligibles à ces traitements. Enfin, il relève que cette pathologie touche des patients n'ayant pas atteint l'âge limite de recrutement fixé dans l'étude à 18 ans. Il demande donc si le plan de développement prévoit une extension en pédiatrie.

Nathalie DUMARCET explique que les patients pris en charge dans le cadre des ATU nominatives se trouvaient en échec des autres traitements. Concernant l'extension en pédiatrie, elle prend note de la question.

La réponse au traitement étant visiblement identique pour les atteintes modérées ou sévères, Marc BARDOU s'interroge sur la limite de l'ATU de cohorte aux patients présentant une atteinte sévère.

Nathalie DUMARCET indique qu'il s'agit du libellé demandé par le laboratoire.

Driss BERDAI ajoute que des obligations réglementaires s'attachent à la délivrance d'une ATU, qui doit concerner des pathologies graves.

Marc BARDOU estime toutefois que l'impossibilité, pour les patients concernés, d'avoir accès à un traitement alternatif efficace, pourrait, en elle-même, être considérée comme une preuve de la sévérité de la maladie.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que la distinction entre les présentations modérées ou sévères de la maladie reste relativement subjective. L'indication pourrait effectivement préciser que l'ATU de cohorte concerne les dermatites atopiques ne répondant pas aux traitements locaux, et nécessitant donc un traitement systémique. En tous les cas, une dermatite atopique qui justifierait le recours à la ciclosporine par voie générale s'inscrirait bien dans la catégorie des atteintes sévères.

Jacques JOURDAN remarque que les immunoglobulines présentent une durée de vie de trois semaines. Les cohortes pour lesquelles les injonctions sont réalisées toutes les deux semaines ne permettent donc pas réellement de trancher sur l'efficacité du traitement, dans la mesure où les patients restent en permanence dans la durée de vie des immunoglobulines, et donc de leurs effets éventuels. Il relève par ailleurs que la dose initiale de dupilumab s'élève à 600 mg dans le cadre de l'ATU de cohorte, alors que cette dose n'est pas utilisée dans les essais cliniques.

Marc BARDOU constate que, d'après les essais, le fait d'administrer le médicament une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines ne modifie en rien la réponse des patients au traitement pendant la phase d'induction. Ce constat peut amener à s'interroger sur le rythme hebdomadaire retenu et, effectivement, sur la façon dont le rationnel de dose a été construit.

Nathalie DUMARCET confirme cependant que la dose initiale, dans le cadre des deux études, était bien de 600 mg.

Albert TRINH-DUC indique qu'un article du *New England Journal of Medicine* mentionne un autre score, le SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), qui est largement utilisé pour définir le degré de sévérité de la maladie. Les effets du traitement sur ce score, tout comme sur les indicateurs de qualité de vie, s'avèrent moins spectaculaires que sur le score EASI-75. L'efficacité, qui semble manifeste au regard des critères retenus par le laboratoire, paraît donc moins avérée en prenant en compte des scores cliniquement plus pertinents. Il reste en tous les cas convaincu de la difficulté, pour les membres de la Commission, à pouvoir apporter une réponse quant à la poursuite du traitement au-delà de seize semaines. En l'absence de données sur les

effets d'un arrêt du traitement ou d'un espacement des doses, qui seront connues lorsque les résultats de l'étude à un an seront disponibles, il ne lui paraît pas urgent d'autoriser l'ATU de cohorte.

Marc BARDOU remarque néanmoins que les personnes incluses dans l'essai présentaient une durée d'évolution de la maladie de l'ordre de quinze ans. Cette pathologie fait donc partie des maladies pour lesquelles des traitements chroniques sont prescrits. Au vu des caractéristiques connues de cette maladie, il estime que le fait de ne présenter qu'une étude à seize semaines n'est effectivement pas acceptable. Il n'en demeure pas moins qu'il existe des patients dont le besoin thérapeutique n'est pas couvert, comme l'illustre d'ailleurs le nombre d'ATU nominatives déjà demandées.

Michel BLOUR confirme que les traitements alternatifs au dupilumab, corticoïdes, immuno-modulateurs ou ciclosporine utilisés au long cours, présentent eux aussi un panel d'effets indésirables non négligeable. Il s'interroge en outre sur le décès par tentative de suicide dans le cadre de l'essai SOLO 2. Les traitements modifiant les cytokines sont en effet susceptibles d'entraîner des dépressions et des suicides. Il conviendrait donc d'étudier si ce type d'événements s'est retrouvé parmi les effets indésirables afin de s'orienter, éventuellement, vers un plan de gestion du risque suicidaire.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'un protocole d'ATU nominative a été mis en place dès l'ouverture des ATU. Ce protocole se fonde sur une information thérapeutique ne faisant aucune mention d'une durée de traitement préconisée.

Marc BARDOU relève que, dans le cadre de l'étude, un décès est également survenu à la suite d'un incident infectieux. Il souhaite connaître les raisons ayant permis de considérer que ce décès n'était nullement rattaché au produit.

Albert TRINH-DUC répond que le patient décédé présentait un terrain asthmatique sévère. Des essais cliniques sont d'ailleurs en cours sur l'usage de ce médicament pour le traitement de la rhinite allergique et de l'asthme.

Driss BERDAI ajoute que si le lien entre le décès et le traitement ne peut pas être formellement exclu, il ne peut pas non plus être confirmé.

Nathalie DUMARCET signale en tous les cas que le plan de gestion des risques ne mentionne aucun suivi des modifications de l'humeur. Elle formulera donc un commentaire sur ce point.

Marc BARDOU donne lecture de la question à laquelle la Commission est invitée à répondre :

« *La Commission est-elle favorable à la mise en place d'une ATU de cohorte pour le dupilumab :*

- *dans l'indication " traitement de la dermatite atopique sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Il est indiqué en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec avec les traitements systémiques disponibles. Dupixent (dupilumab) peut être utilisé avec ou sans traitement local » ;*
- *dans le cadre d'une prescription hospitalière restreinte aux spécialistes en dermatologie ;*
- *avec une surveillance, mensuelle pendant le 1er trimestre puis trimestrielle ;*
- *et un rapport de synthèse semestriel ? »*

Albert TRINH-DUC demande si tous les patients ayant bénéficié d'une ATU nominative présentaient une atteinte sévère.

L'évaluateur de l'ANSM sait simplement que ces personnes ne répondaient plus aux traitements systémiques. Elle estime en tous les cas que le terme « sévère », dans le cadre de cette ATU, pourrait être compris comme englobant les dermatites atopiques nécessitant un traitement systémique et ne répondant pas aux autres traitements systémiques.

Jacques JOURDAN abonde en ce sens.

Marc BARDOU ajoute que le suivi de l'ATU de cohorte permettra de s'assurer que le traitement n'est pas utilisé en première ligne. La formulation précisant que la sévérité est définie par la nécessité d'avoir recours à un traitement systémique lui paraît de nature à cadrer l'usage du médicament.

L'évaluateur de l'ANSM demande d'ailleurs aux membres de la Commission s'ils souhaitent nommer les autres traitements systémiques, sachant que seule la ciclosporine dispose actuellement d'une indication.

Marc BARDOU n'y est pas favorable.

Driss BERDAI se déclare également favorable à un maintien de la formulation actuelle.

Serge ANE demande si la surveillance serait assurée par un comité indépendant.

Nathalie DUMARCET répond qu'elle sera effectuée par le laboratoire, qui fera périodiquement parvenir un rapport de synthèse à l'ANSM.

Marc BARDOU propose de préciser que la surveillance devra inclure une réévaluation périodique de la réponse au traitement et du bien-fondé de la mise sous traitement.

L'évaluateur de l'ANSM ne s'oppose pas à ajouter cette mention, quitte à la modifier si les informations qui seront disponibles au moment de l'AMM le justifient.

Michel BLOUR souhaite obtenir des précisions sur la nature de la surveillance qui sera assurée, et sur le contenu du rapport de synthèse rédigé par le laboratoire.

Nathalie DUMARCET explique que la surveillance demandée prévoit d'indiquer si le patient est toujours sous traitement, le cas échéant à quelle posologie, et si des effets indésirables ont été constatés.

Driss BERDAI relève que ce produit a reçu une AMM de la part de la FDA. Les données disponibles seront donc enrichies de celles ressortant de la pharmacovigilance américaine.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle en effet que, dans le cadre d'une ATU de cohorte, le laboratoire doit fournir, au-delà des données nationales, toutes les données internationales susceptibles de remettre en cause le rapport bénéfice/risque du traitement. L'ANSM sera informée de tous les effets indésirables graves survenus dans le monde.

S'agissant de la fiche de suivi, même s'il paraît acquis qu'un patient se trouvant toujours sous traitement en tire un bénéfice, Marc BARDOU estimerait utile de rappeler certaines évidences aux prescripteurs, et notamment la nécessité de s'assurer de la pertinence de la poursuite du traitement, notamment en l'absence de données suffisamment robustes pour assurer son efficacité sur le long terme.

Michel BLOUR signale que la dermatite atopique n'est pas une pathologie stable.

Marc BARDOU juge donc qu'il est d'autant plus pertinent de réévaluer périodiquement l'efficacité du traitement, pour s'assurer que les effets constatés ne s'avèrent pas purement cycliques.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur l'intérêt de la mention selon laquelle le dupilumab « *peut être utilisé avec ou sans traitement local* », dans la mesure où il lui semble très peu probable qu'un patient atopique n'utilise pas, par nécessité, un émollient.

L'évaluateur de l'ANSM considère qu'il peut être important, pour le patient, de savoir que le traitement pourra être utilisé en association avec une corticothérapie locale, par exemple. Si cette mention ne présente pas d'utilité pour les spécialistes prescripteurs, l'information pourrait *a minima* figurer dans le chapitre posologie.

Marc BARDOU serait favorable au fait de laisser l'application ou non d'un traitement local à la discrétion du clinicien et du patient.

Nathalie DUMARCET et l'évaluateur de l'ANSM quittent la séance.

Marc BARDOU met au vote le libellé de l'ATU de cohorte retenu par la Commission.

Considérant :

- que 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 5 voix pour et 2 voix contre pour que soit précisé dans l'indication « **traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte** » plutôt que « **traitement de la dermatite atopique de l'adulte** »,

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Jacques JOURDAN

Contre : Michel BLOUR, Albert TRINH-DUC

- que 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 4 voix pour et 3 voix contre pour que soit précisé dans l'indication « **Dupixent (dupilumab) 300 mg, solution pour injection en seringue pré-remplie peut être utilisé avec ou sans traitement local** »,

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI,

Contre : Michel BLOUR, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC

- que 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 en faveur d'une prescription hospitalière restreinte aux spécialistes en dermatologie, avec une surveillance mensuelle des patients pendant le 1^{er} trimestre puis trimestrielle selon les critères de surveillance déterminés dans la fiche de suivi, et l'envoi d'un rapport de synthèse semestriel,

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC

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 la majorité des voix en faveur de la mise à disposition de Dupixent (dupilumab) 300 mg, solution pour injection en seringue pré-remplie dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec avec les traitements systémiques disponibles. Dupixent (dupilumab) peut être utilisé avec ou sans traitement local. La prescription doit être hospitalière et restreinte aux spécialistes en dermatologie, avec une surveillance des patients mensuelle pendant le 1^{er} trimestre puis trimestrielle selon les critères de surveillance déterminés dans la fiche de suivi, et l'envoi par l'exploitant d'un rapport de synthèse semestriel.

2.1.2 Elmiron (pour information)

Des évaluateurs de l'ANSM et Isabelle YOLDJIAN rejoignent la séance.

Un évaluateur de l'ANSM signale que la demande d'ATU de cohorte pour ce médicament a été déposée en même temps que la demande d'AMM centralisée.

La cystite interstitielle, ou syndrome de la vessie douloureuse, constitue un syndrome clinique chronique hétérogène, qui se caractérise par une douleur abdominale, périnéale, sus-pubienne liée au remplissage vésical et soulagée par la miction. La fréquence des mictions est supérieure à huit, tandis que celle des nycturies est supérieure à deux. Le syndrome entraîne également des lésions cystoscopiques, avec des pétéchies et des ulcères de Hünner, et, plus ou moins, des anomalies histologiques, sous la forme d'inflammations, d'infiltrations mastocytaires, et de glomérulations multiples. La durée de la maladie avant diagnostic s'étend en moyenne sur sept ans. Cette maladie peut être associée à la fibromyalgie, au syndrome de l'intestin irritable, au syndrome de fatigue chronique, ou au syndrome de Sjögren.

L'incidence de la maladie varie en fonction des critères de diagnostic, elle s'élève à 2/10 000 en Europe, et concernerait donc 102 000 personnes. En France, le produit est disponible sous forme d'ATU nominative depuis la fin des années 2000, 427 ATU ont ainsi été délivrées en 2015 dont 227 concernaient des nouveaux patients et 200 des renouvellements de traitement.

Marc BARDOU souhaite connaître la proportion des patients qui, bénéficiant d'une ATU nominative, poursuivent le traitement les années suivantes.

Un évaluateur de l'ANSM répond que depuis une quinzaine d'années, environ la moitié des patients demande un renouvellement d'ATU. Elle ne connaît pas la durée moyenne des traitements, mais assure que de nombreux patients bénéficient de plusieurs renouvellements. Les patients suivent en outre, très fréquemment, des traitements locaux associés.

L'évaluateur de l'ANSM précise ensuite que le diagnostic de la cystite interstitielle est un diagnostic d'élimination. Il intervient à la suite d'un examen physique, d'un interrogatoire, et d'un ECBU, une évaluation de la fréquence des mictions, du volume des urines, et de la douleur. Il suppose de réaliser une cystoscopie, un bilan urodynamique, une biopsie de la muqueuse vésicale, une urographie intraveineuse ou un scanner.

Des critères de diagnostic restrictifs ont été établis en 1987 par le NIDDK (*National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney disease*), et une classification a été établie en 2015 par l'Association européenne d'Urologie ESSIC. Cette classification se fonde sur les résultats de la biopsie et de la cystoscopie avec hydrodistension et permet de distinguer deux types de cystites interstitielles :

- la cystite interstitielle classique se caractérise par une inflammation chronique de la vessie et des lésions ulcéreuses de Hünner (type 3C),
- les syndromes douloureux vésicaux qui ne sont ni inflammatoires ni associés à des lésions ulcéreuses.

Il ressort de cette classification que les patients présentant les symptômes 2X à 3C correspondent aux patients sévèrement atteints, conformément aux critères du NIDDK. Il s'agit des patients inclus dans les études pivotales.

Les étiologies de la cystite interstitielle sont inconnues. Les facteurs déclenchants identifiés sont des antécédents de cystite bactérienne, une chirurgie pelvienne, un accouchement, et certains traitements

acides. Une perméabilité anormale de la muqueuse vésicale aux composants de l'urine est observée. Les origines possibles sont de nature infectieuse, hormonale, vasculaire, neurologique, traumatique, auto-immune, ou encore liées à un défaut des glycosaminoglycanes dans l'épithélium vésical.

Les traitements appliqués sont consignés dans les recommandations récentes de l'Association américaine d'Urologie et de l'Association européenne d'Urologie :

- traitements de première ligne : thérapies comportementales, contrôle du stress ;
- traitements de deuxième ligne : renforcement musculaire adapté, traitement de la douleur, traitements médicamenteux hors AMM (amitriptyline, cimétidine, hydroxyzine ou pentosan), ou traitements intravésicaux hors AMM (DMSO, héparine ou lidocaïne) ;
- traitement de troisième ligne : cystoscopies sous anesthésie, hydrodistension basse pression, et, en cas de lésions de Hünner, résection transurétrale, laser, ou injection de triamcinolone ;
- traitement de quatrième ligne : toxine botulinique en intradétrusorien, neurostimulation ;
- traitement de cinquième ligne : ciclosporine hors AMM ;
- traitement de sixième ligne : chirurgie.

Elmiron (pentosan polysulfate) est un dérivé glycosaminoglycane de faible poids moléculaire, qui possède un faible effet anticoagulant, fibrinolytique, lipolytique et anti-inflammatoire. Il bénéficie d'une AMM aux Etats-Unis depuis 1996, au Canada depuis 1993, et en Australie depuis 1994. Il présente un mécanisme d'action potentiel de soulagement de la douleur, probablement en comblant la couche glycosaminoglycane défectueuse. Environ 1 % des doses administrées est absorbé, ce qui contraint les patients à prendre les comprimés en dehors des repas, environ trois fois par jour.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le médicament se distribue principalement dans l'épithélium du tractus génito-urinaire. De faibles quantités sont également retrouvées dans le foie, la rate, les poumons, la peau, le périoste et la moelle osseuse. Son métabolisme chez l'homme correspond à une désulfatation partielle dans le foie et la rate ainsi qu'à dépolymérisation partielle dans le rein. Ces mécanismes peuvent cependant se trouver saturés par une administration continue. La demi-vie d'élimination urinaire après administration orale du médicament s'élève à environ 4,8 heures. 80 % du médicament non absorbé est éliminé dans les selles, seuls 3 à 11 % étant retrouvés dans les urines. Une dose unique est complètement éliminée en 144 heures.

Le dossier d'AMM est un dossier en *well established use*, basé sur six études pivotales bibliographiques menées respectivement en 1987, 1990, 1993, 2003, et 2015. Cette dernière étude avait vocation à évaluer l'impact d'une diminution de doses, de 300 mg/j à 100 mg/j. Des méta-analyses ont également été réalisées par le laboratoire et soumises lors du dépôt du dossier, ainsi que neuf études supportives et un avis scientifique.

La dose utilisée s'élève à 100 mg administrés trois fois par jour. La majorité des études pivotales a été réalisée avec cette dose, ou avec une dose de 200 mg administrés deux fois par jour. Deux études de doses, menées en 2005 et 2015, ont permis de constater que l'efficacité du traitement ne dépendait pas de la dose dépendante. L'efficacité de la dose de 300 mg ne s'est pas avérée significativement supérieure à celle de la dose de 100 mg dans l'étude Nickel 2015. Le même constat a été dressé dans l'étude Nickel 2005, qui comparait les efficacités respectives de la dose 300 mg versus 600 mg versus 900 mg. Il a donc été décidé de conserver la dose de 300 mg/j, qui correspond à la dose la plus utilisée, y compris dans les ATU.

L'efficacité apparaît en revanche comme dépendant à la fois du traitement et de la durée, tandis que les effets indésirables apparaissent comme dose-dépendants.

Le dossier repose essentiellement sur quatre études. L'étude Holm-Bentzen de 1987 a en effet été écartée car elle ne reposait pas sur les critères d'évaluation, tandis que l'étude de Nickel *et al* 2015 a été interrompue aux Etats-Unis pour futilité, le placebo ayant présenté des résultats aussi bons que le produit, et les patients inclus ne présentant pas des atteintes aussi sévères que dans les autres études pivotales.

Au troisième tour d'évaluation, l'efficacité n'ayant pas été suffisamment établie à partir des études pivotales, l'ANSM a demandé à disposer d'un avis d'un groupe d'experts *ad hoc* européen. Ce groupe a confirmé l'intérêt et la place d'Elmiron dans le traitement de la vessie douloureuse, en l'absence d'alternative thérapeutique.

Les méta-analyses ont en effet montré une différence d'efficacité de 12,4 % d'Elmiron par rapport au placebo, en tenant compte des six études pivotales. L'analyse de sensibilité portant sur les quatre études retenues dans le dossier fait quant à elle état d'un bénéfice de 17 %. Une dernière analyse groupée des quatre études retenues a montré que l'Elmiron entraînait un effet positif dans 33 % des cas, contre 15,8 % pour le placebo. Ce constat vaut également pour les douleurs et les mictions impérieuses.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la cystite interstitielle est une maladie rare pour laquelle il n'y a pas d'alternative en France. Elmiron est disponible dans le cadre des ATU nominatives depuis le début des années 2000 (400 à 600 patients/an). Cette spécialité dispose d'une AMM aux USA, Canada et Australie

depuis les années 90. Elle ajoute que l'Elmiron fait partie des produits recommandés dans les *guidelines* européennes récents, et qu'il ne suscite aucun problème de tolérance. L'AMM européenne délivrée pour ce produit est la suivante : « *Elmiron est indiqué dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou bien des ulcères de Hünner chez les adultes souffrant de douleurs modérées à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente* ».

Marc BARDOU constate que la plupart des stratégies de prise en charge appliquées actuellement n'existaient pas lorsque les études pivotales versées au dossier de demande d'AMM ont été menées. L'usage bien établi ne permet donc pas de positionner le médicament par rapport à la prise en charge actuelle.

L'évaluateur de l'ANSM en convient, mais rappelle que ce médicament est présent dans la stratégie thérapeutique de l'ensemble des *guidelines*. Elmiron reste utilisé en deuxième ligne, après les thérapies comportementales.

Marc BARDOU note que l'AMM a été accordée au niveau européen et l'ATU de cohorte notifiée en France. Il remarque tout de même que les études positives sur le produit datent de 30 ans, tandis que la seule étude récente, qui date de 2015, rend un résultat négatif.

L'évaluateur de l'ANSM explique que cette étude s'est avérée négative car tous les patients y étaient inclus, indépendamment de la sévérité de la douleur et de leurs symptômes. Pour cette raison, l'indication a été restreinte aux patients les plus sévèrement atteints, qui correspondaient à la population prise en compte dans les autres études pivotales.

Michel BLOUR souligne que le produit entraîne un fort risque de récurrence de thrombopénie chez des patients ayant fait une thrombopénie à l'héparine (TIH).

L'évaluateur de l'ANSM précise que le RCP mentionne une contre-indication au produit chez les patients ayant un risque d'hémorragie et une surveillance des patients sous anticoagulants.

Michel BLOUR ajoute que les patients ayant eu une thrombopénie sous héparine (TIH), ont une contre-indication à la réintroduction des héparines. Ainsi, l'administration de pentosane polysulfate risque de provoquer une thrombopénie chez ces patients. Il souligne surtout qu'il convient de ne pas prescrire ce produit à des patients ayant fait une TIH par le passé.

Isabelle YOLDJIAN propose d'en alerter le CRPV chargé de la surveillance du produit dans le cadre de l'ATU et de lui demander de faire remonter à l'Agence les cas dont il aurait connaissance.

Michel BLOUR assure que des cas ont été répertoriés dans la littérature.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'aucun cas de thrombocytopénie n'est survenu avec la forme orale du pentosan. Ils ont concerné uniquement sa forme parentérale. Le risque est ainsi identifié comme risque potentiel dans le plan de gestion des risques.

Marc BARDOU souhaite obtenir des précisions sur le degré d'efficacité du produit en fonction des doses administrées.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'étude menée en 2005 a démontré une absence de différence d'efficacité entre les doses de 300 mg/j et de 900 mg/j. La dose de 300 mg/j a donc été privilégiée. L'étude de *Nickel et al* de 2015 a quant à elle conclu à une absence de différence entre les doses de 100 mg/j et de 300 mg/j, mais n'a pas été retenue en raison des nombreux biais dont elle a fait l'objet.

Jacques JOURDAN remarque que le terme de « *glomérulations* », utilisé dans l'AMM européenne correspond à une traduction très approximative de l'anglais. Il aurait paru préférable d'employer le terme de lésions granulomateuses.

2.2 Demande d'autorisation de mise sur le marché

2.2.1 Demande d'extension d'indication :

Effortil, 5 mg comprimé (étiléfrine) (pour avis)

Effortil, solution buvable en gouttes (étiléfrine) (pour avis)

Étiléfrine SERB 10 mg/1 ml, solution injectable IV en ampoule (étiléfrine) (pour avis)

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'étiléfrine a été revu dans l'indication qui concerne la prise en charge de l'hypotension orthostatique, et a été jugé négatif en octobre 2014.

L'utilisation hors AMM de ces produits dans la prise en charge du priapisme a été signalée à l'occasion de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque. Cet usage fait l'objet de recommandations, reprises notamment dans le guide ALD 2010 de la HAS, qui répertorie cette utilisation. Il a ainsi fallu évaluer les conséquences de l'arrêt de commercialisation des spécialités à base d'étiléfrine pour les patients actuellement traités dans cette indication.

Suite à la conclusion de la réévaluation de 2014, aucune mesure réglementaire n'a été prise concernant l'AMM de ces produits. Les laboratoires se sont en effet engagés à développer une indication de ces spécialités dans le priapisme, et une étude est en cours pour documenter l'effet d'Effortil dans l'hypotension orthostatique. Les laboratoires souhaitent ainsi maintenir leur AMM dans cette indication pour la forme orale du médicament, et obtenir une autorisation pour l'indication dans le priapisme pour la forme injectable.

La demande de RTU présentée par les laboratoires Serb et Boehringer Ingelheim France s'appuie exclusivement sur des données bibliographiques.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que le priapisme est une érection anormalement prolongée et associée à des douleurs, qui ne disparaît pas même après éjaculation. Son incidence dans la population générale reste faible. Des populations à risque sont cependant identifiées, notamment parmi les patients traités par des prostaglandines, ou encore ceux qui sont atteints d'une drépanocytose. D'après les chiffres, 6 % des enfants drépanocytaires et 42 % des adultes souffrent de priapisme.

La maladie peut se manifester sous la forme d'épisodes aigus, c'est-à-dire se prolongeant plus d'une heure sans résolution spontanée, ou sous la forme d'épisodes intermittents, spontanément résolutifs en moins d'une heure et pouvant survenir plusieurs fois par semaine, notamment la nuit. Ce priapisme intermittent concerne en premier lieu les patients atteints de drépanocytose.

D'après les recommandations actuelles, le priapisme aigu constitue une urgence. S'il dure depuis moins de trois heures, il est recommandé de procéder à une injection intracaverneuse d'étiléfrine. Au-delà, ou en cas d'échec des injections intracaverneuses, un drainage peut intervenir. Il est toutefois à noter que le drainage est placé en première ligne des recommandations européennes. Toutes les recommandations s'accordent en revanche sur le fait que la chirurgie doit demeurer la méthode de dernier recours. Les méthodes alternatives, comme l'exercice musculaire ou l'application de glace, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Le priapisme intermittent, quant à lui, constitue une gêne pour la vie quotidienne des patients et peut s'avérer délétère à long terme pour la fonction érectile les patients atteints de drépanocytose en sont informés. Il fait généralement l'objet d'un traitement s'il intervient plus de deux fois par mois. Le traitement recommandé par le centre de référence consiste à prescrire de l'Effortil *per os*, sous forme de comprimé ou de solution buvable, à raison de 30 mg par jour chez l'adulte et 0,5 mg/kg/jour chez l'enfant, en ajustant le nombre de prises en fonction du moment d'apparition des épisodes. Aucune durée de traitement particulière n'est définie *a priori*.

Le Professeur GALACTEROS rejoint la séance en audioconférence.

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'étiléfrine interagit avec les récepteurs alpha-1 adrénergiques présents dans les corps caverneux péniens, ce qui permet une contraction du tissu conjonctivo-musculaire composant les corps caverneux et donc de chasser le sang qui y est retenu pour diminuer l'érection. Les données pharmacocinétiques ne sont pas disponibles pour la voie intracaverneuse, mais elle est en revanche bien caractérisée pour la voie orale.

Les indications revendiquées par le laboratoire sont les suivantes :

- pour la forme injectable : le traitement du priapisme aigu à bas débit, notamment au cours de la drépanocytose, avec une posologie de 10 mg chez l'adulte et de 5 mg chez l'enfant ;
- pour les deux formes *per os* : le traitement du priapisme à bas débit avec une érection persistante d'une durée inférieure à une heure, avec une posologie pouvant atteindre six comprimés par prise, et la prévention secondaire, qui inclut le priapisme intermittent.

L'indication la mieux documentée concerne le traitement du priapisme aigu par voie intracaverneuse. S'agissant du priapisme iatrogénique, les données disponibles concernent environ 200 patients, pour lesquels le taux de succès atteint 96 % après la première injection, et 100 % en prenant en compte les effets après le drainage et la seconde injection. Pour le priapisme au cours de la drépanocytose, 41 cas de patients sont documentés dans la littérature, et le taux de succès s'établit à environ 90 %. Les injections ne faisaient pas, dans la plupart des cas, suite à un drainage.

Driss BERDAI craint que ces chiffres s'avèrent excessivement optimistes par rapport aux données fournies. La première étude (Bachir 1997) par exemple, ne fait état que d'un cas sur six pour lequel un effet positif peut être attribué à la seule administration du médicament, sans association avec un drainage. Le fait

d'affirmer que la première injection présente un taux de succès de 96 % pourrait donc constituer une maximisation de l'imputabilité du médicament.

L'évaluateur de l'ANSM en convient, mais relève que, dans les recommandations françaises, le drainage est indiqué pour les priapismes d'une durée supérieure à trois heures. L'injection représente donc la première méthode d'intervention, même si la recommandation européenne conserve le drainage comme traitement en première intention.

S'agissant de la prévention secondaire du priapisme, les données disponibles proviennent de cohortes ou de séries de cas, à l'exception d'une étude randomisée *versus* placebo et éphédrine. Le taux de succès, défini comme la diminution du nombre d'épisodes, relevé s'élèverait à 77 % pour le priapisme intermittent. L'essai randomisé *versus* placebo s'avère toutefois négatif après six mois de traitement. Des interrogations portent en outre sur les critères à partir desquels il convient de traiter les patients, sur la nécessité d'indiquer dans l'AMM le nombre d'épisodes de priapisme intermittent, sur la durée réelle de traitement, et sur les critères d'arrêt ou de poursuite du traitement. L'évaluateur de l'ANSM ajoute que le laboratoire retient une posologie de 15 mg/j, alors que les études et les recommandations retiennent une posologie de 30 mg/j.

Pour ce qui est de la prévention secondaire du priapisme aigu, les données disponibles portent sur onze patients. La prévention de la récurrence semble établie dans 90 % des cas, mais elle ne serait pas toujours liée uniquement au médicament. Les durées de traitement documentées dans la littérature s'avèrent en outre relativement variables. Ce traitement de fond est cité par le guide de la HAS, mais sans posologie précisée. Il est également recommandé par le centre de référence Henri Mondor, à la même posologie que pour la prévention du priapisme intermittent.

S'agissant de la forme buvable en gouttes indiquée lors d'un épisode durant depuis moins d'une heure, dans le but d'éviter le passage en priapisme aigu, la littérature n'évoque qu'un seul patient traité, pour lequel l'annulation de l'érection a été obtenue lors de l'arrivée à l'hôpital. Les données d'efficacité et de sécurité restent donc inexistantes pour cette utilisation, qui est néanmoins recommandée et pratiquée.

Les données de sécurité, pour le priapisme aigu, font principalement état d'effets indésirables d'ordre cardiovasculaire, avec des augmentations de pression artérielle ou des palpitations, ou encore des réactions locales, notamment des douleurs ou hématomes au site d'injection. Dans le cadre de la prévention secondaire, les effets indésirables rapportés recouvrent des cas de tachycardie, d'augmentation de la pression artérielle, d'insomnie, de bouche sèche, ou d'agitation. L'évaluateur de l'ANSM rappelle que, d'après l'enquête du CRPV, les cas graves rapportés étaient souvent liés à des surdosages, parfois intentionnels.

En conclusion, l'ANSM est favorable à ce que l'indication d'Étiléfrine SERB soit étendue au traitement du priapisme aigu à bas débit. Elle souhaiterait d'ailleurs obtenir l'avis de la Commission sur le principe d'auto-administration du médicament à domicile. L'ANSM serait également favorable à l'extension de l'indication d'Effortil dans le traitement du priapisme à bas débit avec une érection persistante d'une durée inférieure à une heure, et la prévention secondaire, qui inclut le priapisme intermittent, malgré la faiblesse des données disponibles, en raison de l'existence d'un usage et du risque de disparition de l'AMM d'Effortil.

Marc BARDOU constate que les données relatives à la prévention de récurrence des épisodes de priapisme intermittent restent inexistantes, dans la mesure où elles proviennent uniquement d'un essai randomisé ayant démontré que le traitement n'apporte aucun effet supplémentaire par rapport au placebo. S'agissant de la prévention de récurrence des épisodes de priapisme aigu, onze cas sont rapportés, mais aucun essai clinique n'a été réalisé. Aucune démonstration de l'efficacité de la forme orale de l'étiléfrine n'a donc été apportée.

Marc BARDOU demande également pourquoi l'indication d'étiléfrine par injection en traitement du priapisme aigu mentionne spécifiquement les cas de drépanocytose.

L'évaluateur de l'ANSM explique que cette indication est proposée par le laboratoire, et pourra être modifiée. Le traitement peut effectivement être administré à tous les patients souffrant de ces épisodes. Elle confirme par ailleurs qu'il existe une pratique du traitement de l'épisode de priapisme de moins d'une heure pour éviter le passage au priapisme aigu. Il existe également un traitement ponctuel pour éviter de passer à l'utilisation de l'étiléfrine intra caverneux pour lequel les données disponibles ne font référence qu'à un patient.

Le Pr GALACTEROS explique que le priapisme peut concerner aussi bien des enfants prépubères et pubères que des adultes. S'agissant des jeunes enfants, la solution buvable est généralement préférée aux comprimés. Par ailleurs, le priapisme correspond à une érection du seul corps caverneux, et non du corps spongieux, qui provoque une douleur insomnante. De la même façon, la résolution de l'épisode n'intervient pas de façon parfaitement spontanée, dans la mesure où elle nécessite des actes physiologiques.

S'agissant de la durée d'une heure marquant la limite entre priapisme intermittent et priapisme aigu, elle a été établie de façon empirique, mais correspond tout de même à une certaine réalité. L'appellation

« *intermittent* » correspond, en réalité, à une constatation faite *a posteriori* par les patients décrivant leurs épisodes, lorsque ces derniers n'ont pas nécessité qu'un drainage soit effectué à l'hôpital.

De la même façon, l'utilisation de l'étiléfrine s'est développée de façon très empirique, en éduquant les patients à s'auto-injecter pour s'épargner des séjours trop fréquents à l'hôpital. Ce mode de traitement manque de base scientifique, mais constitue une solution qui n'était pas disponible antérieurement.

Le Pr GALACTEROS précise en effet que le priapisme drépanocytaire aigu, qui peut durer plusieurs jours, provoque des douleurs extrêmes et aboutit à l'impuissance, n'a pu faire l'objet, pendant plusieurs décennies, d'aucun traitement satisfaisant, à l'exception d'opérations chirurgicales complexes. Les injections intracaverneuses ont donc représenté, à cet égard, une véritable avancée dans la prise en charge de cette complication. Une école a ainsi été mise en place pour apprendre aux patients à s'auto-injecter, ce que certains d'entre eux sont contraints de faire toutes les nuits.

Marc BARDOU s'interroge avant tout sur l'utilité de l'étiléfrine par voie orale pour les patients souffrant fréquemment de priapisme intermittent, et sur l'éventuel intérêt qui existerait à utiliser cette spécialité en traitement de fond, notamment chez les patients drépanocytaires.

Le Pr GALACTEROS explique que la forme orale est utilisée de façon relativement expérimentale. Dès lors que certains patients bénéficient, grâce à la prise orale, d'une réduction voire d'une suspension des épisodes de priapisme, ce traitement est qualifié de préventif. Il est cependant interrompu le plus rapidement possible. Au vu du caractère extrêmement variable et imprévisible des phases priapiques, en effet, aucun traitement de longue durée n'est administré si aucun épisode de priapisme n'est constaté. Le traitement est donc administré progressivement, en fonction de son efficacité.

Le traitement curatif est quant à lui administré au moment même du priapisme. Il reste donc difficile de juger de son efficacité exacte, dans la mesure où la plupart des épisodes de priapisme se résolvent spontanément.

Au regard du nombre élevé de patients suivis pour cette pathologie, Marc BARDOU s'étonne qu'aucun essai clinique n'ait pu être réalisé pour démontrer l'intérêt de ces traitements. Dans le cas de la drépanocytose, par ailleurs dès lors qu'un traitement d'entretien semble fonctionner et que la maladie sous-jacente demeure, Marc BARDOU demande quelle logique justifie que le traitement soit interrompu.

Le Pr GALACTEROS explique que les patients drépanocytaires sont fragiles et sensibles à la vasoconstriction. Il est donc nécessaire de constater une efficacité pour prescrire ce type de produits.

S'agissant de l'absence de données robustes, le Professeur GALACTEROS relève que le produit ne bénéficie d'aucun soutien industriel crédible. Il admet cependant qu'il conviendrait de conditionner l'extension d'indication de l'AMM à la réalisation d'études d'efficacité.

Marc BARDOU souhaite connaître l'opinion du Professeur GALACTEROS sur l'efficacité de l'injection d'étiléfrine en elle-même, indépendamment des autres formes de prise en charge.

Le Pr GALACTEROS assure que la détumescence suit l'injection à brève échéance, notamment lorsque ces dernières sont réalisées à domicile. Les résolutions après drainage concernent les formes les plus complexes, qui sont plus rares.

Jacques JOURDAN demande si les données disponibles permettent d'affirmer que les patients pris en charge par le Pr GALACTEROS étaient traités correctement pour la drépanocytose avant de réaliser les épisodes de priapisme.

Le Pr GALACTEROS confirme que des traitements de fonds avaient été tentés avant l'utilisation de l'étiléfrine. Les transfusions présentant une efficacité très irrégulière, ces programmes transfusionnels ont été abandonnés pour cette indication. S'agissant de l'hydroxyurée, l'efficacité du traitement sur le priapisme ne correspond pas non plus à l'efficacité constatée sur les crises drépanocytaires. La physiopathologie du priapisme semble liée au rôle de l'hémoglobine libre dans la destruction du monoxyde d'azote, et non au phénomène de vaso-obstruction.

Jacques JOURDAN souhaite savoir si une évolution naturelle vers la conservation d'un organe en bon état a pu être observée grâce aux traitements réalisés contre le priapisme.

Le Pr GALACTEROS confirme que les cas d'impuissance et de fibrose ont considérablement réduits.

Marc BARDOU souhaite s'assurer qu'il existe bien un intérêt à préciser la notion de priapisme à bas débit dans l'intitulé de l'AMM.

Le Pr GALACTEROS le confirme. Il explique en effet que le priapisme à haut débit relève de pathologies artérielles, pour lesquelles aucune action pharmacologique n'est envisageable.

Marc BARDOU demande également s'il paraît utile de préciser « *notamment au cours de la drépanocytose* ».

Le Pr GALACTEROS admet que cette précision n'est pas nécessaire.

Marc BARDOU demande si le fait de ne pas autoriser l'AMM pour les formes orales entraînerait une réelle perte de chance pour les patients.

Le Pr GALACTEROS en est effectivement absolument convaincu, et particulièrement chez l'enfant.

Driss BERDAI remarque que la seule étude scientifique menée sur les formes intermittentes du priapisme fait état d'un résultat négatif.

Le Pr GALACTEROS ne dispose pas de suffisamment de données sur le priapisme et sur les patients inclus dans l'étude pour formuler des commentaires à ce sujet. Il suppose notamment que cette étude ne portait probablement pas sur des priapismes découlant de la drépanocytose.

S'agissant de l'administration à domicile de l'injection intracaverneuse, l'évaluateur de l'ANSM observe que le laboratoire prévoit une surveillance de la tension artérielle post-injection, ce qui ne semble pas compatible avec une injection à domicile. Elle s'interroge donc sur la surveillance actuellement assurée.

Le Pr GALACTEROS admet que la surveillance de tension à domicile n'est actuellement pas mise en œuvre. Il serait nécessaire, pour ce faire, de fournir un tensiomètre à chacun des patients concernés. Ce contrôle présenterait effectivement un intérêt, même si aucun incident n'est survenu depuis des années.

L'évaluateur de l'ANSM demande si l'indication de l'injection intracaverneuse devrait mentionner des durées de priapisme, ou si le choix de la prise en charge devrait être laissé à l'appréciation des prescripteurs.

Le Pr GALACTEROS estime que cette appréciation relève plutôt des bonnes pratiques des médecins. Il estimerait indispensable de lancer des études sérieuses sur ce sujet, il paraît en effet difficile de prescrire des règles d'utilisation sans données plus robustes.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir pourquoi aucun projet académique n'a pu être mis en place par les centres de référence ou les sociétés françaises d'urologie.

Le Pr GALACTEROS répond que ce sujet n'a pas de soutien de l'urologie académique, ce sujet apparaît comme trop anecdotique. Le fait de disposer de données scientifiques plus sérieuses sur cette problématique permettrait probablement de modifier cette perception.

Le Pr GALACTEROS quitte la séance en audioconférence.

L'évaluateur de l'ANSM précise que, dans l'indication pour le priapisme iatrogénique, les données d'efficacité disponibles sur les 252 épisodes constatés portent sur l'injection intracaverneuse sans drainage préalable. Des données attestent donc de l'efficacité du traitement seul pour une population importante, même si cette dernière n'est pas composée de patients drépanocytaires.

Driss BERDAI signalait simplement que la manière de présenter les chiffres amenait à les maximiser, d'autant que ces chiffres résultent d'une démarche purement observationnelle, dans le cadre de laquelle une erreur d'interprétation reste toujours possible.

Driss BERDAI relève par ailleurs que le produit a fait l'objet d'une désignation orpheline, et d'une demande d'AMM nationale. Il en déduit que le laboratoire renonce aux avantages liés à la désignation orpheline.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que depuis la désignation orpheline a été donnée en 2002 pour le priapisme à bas débit, aucune suite n'a été donnée. Elle ajoute que les laboratoires n'envisagent pas de déposer une demande d'AMM centralisée au niveau européen.

Driss BERDAI s'enquiert d'éventuelles AMM dans cette indication à l'étranger.

L'évaluateur de l'ANSM n'a pas connaissance d'une AMM accordée pour cette indication en Europe ou aux Etats-Unis. La demande soumise à la Commission résulte avant tout d'une démarche engagée par le laboratoire car son AMM se trouve menacée pour l'hypertension orthostatique.

L'évaluateur de l'ANSM donne lecture des questions soumises à la Commission :

« 1. Compte tenu des éléments présentés, êtes-vous favorables à l'extension d'indication de Etiléfrine S.E.R.B 10 mg/1 ml, solution injectable I.V. en ampoule dans l'indication « Traitement du priapisme aigu à bas débit » à la posologie d'une ampoule de 10 mg chez l'adulte (à répéter 20 minutes plus tard en l'absence de détumescence) et d'une demi-ampoule chez l'enfant (à répéter 20 minutes plus tard en l'absence de détumescence) ? Si oui, êtes-vous favorable à l'auto-administration d'Etiléfrine SERB à domicile par le patient et à la mise en place de mesures de suivi de la tension artérielle ? »

Michel BLOUR remarque que cet intitulé ne mentionne pas le fait que l'injection est réalisée en intracaverneux, alors que le nom de la spécialité précision « IV ».

L'évaluateur de l'ANSM croit savoir que cette précision sera apportée, le cas échéant, dans le cadre de la reformulation de l'AMM, avec le retrait de l'autre indication. Elle vérifiera cependant ce point.

Les autres questions posées à la Commission sont les suivantes :

« 2 — Compte tenu des éléments présentés, êtes-vous favorables à l'extension d'indication de Effortil 5 mg, comprimé et Effortil, solution buvable en gouttes dans l'indication « Prévention secondaire du priapisme à bas débit, chez les patients présentant des crises de priapisme intermittent et/ou des antécédents de priapisme aigu », à la posologie de 30 mg par jour chez l'adulte et 0,5 mg/kg/jour chez l'enfant, dans le cadre d'un traitement au long cours pouvant être interrompu après avis médical » ?

3— Compte tenu des éléments présentés, êtes-vous favorables à l'extension d'indication de Effortil 5 mg, comprimé et Effortil, solution buvable en gouttes dans l'indication « Traitement du priapisme à bas débit avec une érection persistante d'une durée inférieure à 1 heure » à la posologie de 4 à 6 comprimés en une prise sans dépasser 6 comprimés par prise, en précisant que si l'épisode ne cède pas au bout d'une heure une injection intracaverneuse d'étiléfrine doit être pratiquée ? »

Michel BLOUR relève que les études réalisées avec les produits sympathomimétiques ont démontré que ce sont les traitements au long cours qui entraînent des effets indésirables graves, notamment cardiovasculaires. En l'absence de données disponibles sur l'efficacité du produit, il lui sera donc impossible d'accepter l'extension d'indication de ce produit dans ses formes orales.

Marc BARDOU abonde en ce sens. Les données disponibles ne permettent d'accorder une AMM pour les formes orales du traitement.

Serge ANE souhaite savoir si des accidents ont été répertoriés depuis que ce médicament est utilisé. Si tel n'était pas le cas, au vu de l'absence d'alternative thérapeutique sous forme orale et donc de la perte de chance que représenterait la disparition de ces spécialités, il serait favorable à l'extension de l'indication.

L'évaluateur de l'ANSM peut simplement signaler que l'enquête menée par le CRPV en 2012 n'a fait état d'aucun cas d'effets indésirables remontés pour utilisation du traitement dans le priapisme.

Isma AZIBI indique qu'elle serait disposée à rendre un avis favorable pour la voie intracaverneuse, et défavorable pour la voie orale, en l'absence de données disponibles.

Isabelle Yoldjian et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance.

Marc BARDOU met au vote le libellé retenu par la Commission.

La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée à l'unanimité pour l'extension d'indication d'Etiléfrine S.E.R.B 10 mg/1 ml, solution injectable par voie intra-caverneuse dans le traitement du priapisme aigu à bas débit avec une érection persistante depuis plus d'une heure, à la posologie d'une ampoule de 10 mg chez l'adulte (à répéter 20 minutes plus tard en l'absence de détumescence) et d'une demi-ampoule chez l'enfant (à répéter 20 minutes plus tard en l'absence de détumescence).

La commission est favorable à l'auto-administration d'Etiléfrine SERB, après apprentissage, à domicile pour les patients drépanocytaires. Cette auto-administration doit être associée à une surveillance à domicile de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Pour : Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC

En l'absence de données sur l'efficacité, la sécurité et les modalités d'utilisation, la Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée par 6 voix contre et une voix pour, sur l'extension d'indication des spécialités Effortil 5 mg, comprimé et Effortil, solution buvable en gouttes dans la prévention secondaire du priapisme à bas débit, notamment au cours de la drépanocytose chez les patients présentant des crises de priapisme intermittent et/ou des antécédents de priapisme aigu, à la posologie de 30 mg par jour chez l'adulte et 0.5

mg/kg/jour chez l'enfant, dans le cadre d'un traitement au long cours pouvant être interrompu après avis médical.

Pour : Serge ANE

Contre : Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC

En l'absence de données sur l'efficacité, la sécurité et les modalités d'utilisation, la Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée par 6 voix contre et une voix pour, sur l'extension d'indication des spécialités Effortil 5 mg, comprimé et Effortil, solution buvable en gouttes dans le traitement du priapisme à bas débit avec une érection persistante d'une durée inférieure à 1 heure à la posologie de 4 à 6 comprimés en une prise sans dépasser 6 comprimés par prise, en précisant que si l'épisode ne cède pas au bout d'une heure, une injection intra-caverneuse d'étiléfrine doit être pratiquée.

Pour : Serge ANE

Contre : Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC

La prochaine réunion se tiendra le 1^{er} juin 2017.

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures 25.

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

Marc BARDOU